

# L'anémie et les troubles du métabolisme du fer dans la polyarthrite chronique rhumatismale

---

TRAVAIL DU SERVICE DU P<sup>r</sup> P. RAVAUT ET DU D<sup>r</sup> LEJEUNE  
DU SERVICE DU P<sup>r</sup> AGRÉGÉ VIGNON  
DU SERVICE DU P<sup>r</sup> CROIZAT ET DU P<sup>r</sup> AGRÉGÉ REVOL

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

*et soutenue publiquement le 7 Juin 1962*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean-Noël BERTRAND

Né le 28 Décembre 1931, à LYON (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères  
42, quai Gailleton, 42

1962



# L'anémie et les troubles du métabolisme du fer dans la polyarthrite chronique rhumatismale

TRAVAIL DU SERVICE DU Pr P. RAVAUT ET DU Dr LEJEUNE

DU SERVICE DU Pr AGRÉGÉ VIGNON

DU SERVICE DU Pr CROIZAT ET DU Pr AGRÉGÉ REVOL

## THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

*et soutenue publiquement le 7 Juin 1962*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

**Jean-Noël BERTRAND**

Né le 25 Décembre 1931, à LYON (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères  
42, quai Gailleton, 42

—  
1962



# L'anémie et les troubles du métabolisme du fer dans la polyarthrite chronique rhumatismale

---

TRAVAIL DU SERVICE DU P<sup>r</sup> P. RAVAUT ET DU D<sup>r</sup> LEJEUNE  
DU SERVICE DU P<sup>r</sup> AGRÉGÉ VIGNON  
DU SERVICE DU P<sup>r</sup> CROIZAT ET DU P<sup>r</sup> AGRÉGÉ REVOL

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

*et soutenue publiquement le 7 Juin 1962*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

**Jean-Noël BERTRAND**

Né le 25 Décembre 1931, à LYON (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères  
42, quai Gailleton, 42

—  
1962

# FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

## PERSONNEL DE LA FACULTE

|                       |                                            |
|-----------------------|--------------------------------------------|
| Doyen Honoraire ..... | M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.        |
| Doyen .....           | M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut |
| Assesseurs .....      | M. M. LEVRAT et L. REVOL.                  |

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

### PROFESSEURS

|                                                                           |                                    |                                                                         |                  |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Physiologie .....                                                         | MM. HERMANN.                       | Botanique et cryptogamie ..                                             | MM. NETIEN.      |
| Clinique urologique .....                                                 | CIBERT.                            | Clinique chirurgicale C ..                                              | BERTRAND.        |
| Physique biologique .....                                                 | PONTHUS<br>(dét. à Bey-<br>routh). | Chimie analytique pharma-<br>ceutique .....                             | BADINAND.        |
| Clinique neuro-psychiatri-<br>que et hygiène mentale                      | DECHAUME.                          | Pharmacie chimique et<br>Pharmacologie .....                            | DREVON           |
| Thérapeutique chirurgicale<br>et chirurgie opératoire ..                  | ROCHET                             | Médecine légale et déonto-<br>logie .....                               | ROCHE.           |
| Chimie organique et toxi-<br>cologie .....                                | CHAMBON.                           | Parasitologie et pathologie<br>exotique .....                           | COUDERT.         |
| Clinique chirurgicale B ..                                                | WERTHEIMER                         | Clinique d'oto-rhino-laryn-<br>gologie et d'audio-pho-<br>nologie ..... | MOUNIER-<br>KUHN |
| Clinique médicale B ....                                                  | PAUPERT-<br>RAVAULT.               | Clinique ophtalmologique ..                                             | PAUFIQUE.        |
| Clinique et prophylaxie car-<br>dio-vasculaires .....                     | FROMENT                            | Clinique de dermatologie,<br>syphiligraphie et allerge-<br>logie .....  | THIERS.          |
| Clinique médicale C ....                                                  | CROIZAT                            | Clinique de pneumo-phti-<br>siologie .....                              | BRUN             |
| Chimie biologique et médi-<br>cale .....                                  | ENSELME                            | Clinique traumatologique<br>des membres .....                           | CREYSSEL J.      |
| Clinique chirurgicale A ..                                                | MALLET-GUY                         | Cancérologie .....                                                      | DARGENT.         |
| Clinique chirurgie orthopé-<br>dique et de chirurgie in-<br>fantile ..... | GUILLEMINET                        | Anatomie pathologique ..                                                | GUICHARD.        |
| Pharmacie galénique et<br>matière médicale .....                          | REVOL                              | Pathologie générale et ex-<br>périmentale .....                         | GIRARD Paul      |
| Clinique gynécologique ...                                                | POLLOSSON                          | Anatomie .....                                                          | LATARJET.        |
| Clinique obstétricale ....                                                | PIGEAUD.                           | Pathologie chirurgicale ...                                             | PEYCELON.        |
| Médecine du travail ....                                                  | BOURRET.                           | Thérapeutique .....                                                     | GIRARD M.        |
| Clinique médicale A ....                                                  | LEVRAT.                            | Pathologie médicale ....                                                | VACHON.          |
| Hygiène et action sanitaire<br>et sociale .....                           | SOHIER.                            | Physio-pathologie des voies<br>respiratoires .....                      | GALY.            |
| Clinique stomatologique ..                                                | DUCLOS                             | Histologie et embryolo-<br>gie .....                                    | KEHL.            |
| Clinique médicale infantile<br>et hygiène du premier<br>âge .....         | BERNHEIM.                          | Radiologie .....                                                        | PAPILLON.        |
| Biologie médicale et phar-<br>macodynamie .....                           | JOURDAN.                           | Clinique des maladies in-<br>fectieuses .....                           | JEUNE.           |
|                                                                           |                                    | Hydrologie thérapeutique,<br>climatologie et écologie<br>sociale .....  | GONIN.           |
|                                                                           |                                    | Bactériologie .....                                                     | MONNET.          |

### PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

|                                                  |             |
|--------------------------------------------------|-------------|
| Physique nucléaire appliquée à la médecine ..... | MM. BERGER. |
| Technologie pharmaceutique .....                 | DORCHE.     |
| Physiologie .....                                | CIER J.-F.  |
| Bactériologie .....                              | BERTOYE     |

## PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

|                     |                 |                                           |                 |
|---------------------|-----------------|-------------------------------------------|-----------------|
| Obstétrique .....   | MM. BANSSILLON. | Pharmacie chimique et pharmacologie ..... | MM. CIER André. |
| Parasitologie ..... | ROMAN.          | Chimie organique et toxicologie .....     | PERROT L.       |
| Physiologie .....   | CHATONNET.      |                                           |                 |

## MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

|                                     |              |                             |                |
|-------------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------|
| <b>Médecine</b>                     |              |                             |                |
| Anatomie pathologique ..            | MM. FEROLDI. | Anatomie .....              | MM. BOUCHET A. |
| Chimie biologique et médicale ..... | CREYSSSEL R. | Anatomie pathologique ..    | TOMMASI M.     |
| Anatomie .....                      | DUROUX E.    | Hygiène .....               | RIFFAT G.      |
| Thérapeutique .....                 | BRETTE R.    | Pathologie expérimentale .. | JOUVET M.      |
| Histologie .....                    | DUMONT L.-P. | Hématologie .....           | FAVRE-GILLY    |
| Hygiène .....                       | THIVOLET J.  | <b>Pharmacie</b>            |                |
| Parasitologie .....                 | GARIN J.-P.  | Botanique et cryptogamie .. | MM. ODDOUX L.  |
| Physique .....                      | MORET R.     | Chimie analytique .....     | MALLEIN R.     |
|                                     |              | Chimie biologique .....     | GRAS Jean.     |
|                                     |              | Physique .....              | PEYRIN J.-O.   |

## AGREGES EN EXERCICE

|                          |                          |                           |                        |
|--------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------|
| Médecine générale .....  | MM. GUINET P.            | Dermatologie .....        | MM. COLOMB D.          |
| Médecine générale .....  | PONT M.                  | Médecine légale .....     | COLIN M.               |
| Médecine générale .....  | VIGNON G.                | Médecine du travail ..... | TOLOT Fr.              |
| Médecine générale .....  | REVOL L.                 | Neuro-psychiatrie .....   | GUYOTAT J.             |
| Médecine générale .....  | PLAUCHU M.               | Neuro-psychiatrie .....   | SCHOTT B.              |
| Chirurgie générale ..... | TRAEGER J.               | Obstétrique .....         | DUMONT M.              |
| Chirurgie générale ..... | MARION P.                | Ophthalmologie .....      | BONAMOUR<br>Georges    |
| Chirurgie générale ..... | MICHAUD P.               | Urologie .....            | DURAND L.              |
| Chirurgie générale ..... | JAUBERT DE<br>BEAUJEU M. | Médecine générale .....   | GARDE A.               |
| Chirurgie générale ..... | SAUTOT J.                | Médecine générale .....   | PERRIN A.              |
| Chirurgie générale ..... | GUILLEMIN<br>Georges     | Médecine générale .....   | LARBRE Fr.             |
| Obstétrique .....        | BURTHIAULT<br>René       | Médecine générale .....   | MORNEX R.              |
| Rhino-Laryngologie ..    | GIGNOUX M.               | Médecine générale .....   | NORMAND J.             |
| Otorhinolaryngologie ..  | FRANÇOIS R.              | Chirurgie générale .....  | MARET G.               |
| Neurologie .....         | FREIDEL Ch.              | Chirurgie générale .....  | DESCOTES J.            |
| Médecine générale .....  | DEVIC M.                 | Electro-radiologie .....  | CHASSARD<br>Jean-Louis |
| Médecine générale .....  | DESPIERRES<br>Charles    | Neuro-chirurgie .....     | ALLEGRE G.             |
| Chirurgie générale ..... | DE MOURGUES<br>Georges   | Ophthalmologie .....      | HUGONNIER<br>René      |
| Chirurgie générale ..... | FRANCILLON<br>Jacques    | Orthopédie .....          | FAYSSE R.              |
| Chirurgie générale ..... | SAUBIER E.               | Oto-Rhino-Laryngologie .. | GAILLARD J.            |
|                          |                          | Pneumo-phtisiologie ..... | KALB J.-Cl.            |

## EXAMINATEURS DE LA THESE

**Président : M. P.-P. RAVAUULT ; Assesseurs : MM. CROIZAT,  
M. REVOL et VIGNON.**

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.



A MA FEMME

A MON FILS



A MES PARENTS

A MES GRAND-MERES

A MES SŒURS ET A MON FRERE

A MES BEAUX-FRERES ET A MES BELLES-SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

## A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P.-P. RAVAUULT

C'est dans son service que nous avons commencé notre vie hospitalière et nous avons gardé de sa personne une impression profonde.

Plus tard, nous avons eu la joie d'être son interne et avons plus pleinement apprécié l'étendue de sa culture médicale, la sagesse et la pondération de son jugement, la clarté de son enseignement qui, alliées à son immense expérience clinique et à son puissant esprit de synthèse en font un maître prestigieux.

Nous sommes heureux de pouvoir rester sous sa bienveillante autorité.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en nous confiant ce travail et l'assurons ici de notre respectueuse admiration et de notre profond attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CROIZAT

Nous avons été son externe et pendant les six mois passés à ses côtés, nous avons pu connaître l'originalité de sa personnalité.

La finesse de son esprit, l'universalité de ses compétences donnaient à ses « visites » un attrait inoubliable.

Nous nous souviendrons de son accueil toujours souriant et l'assurons de nos fidèles et très respectueux sentiments.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. REVOL

Au cours d'un semestre passé près de lui, nous avons apprécié ses très grandes qualités.

Sa puissance de travail, son érudition médicale jointes à la rigueur de son esprit clinique, nous ont toujours impressionné.

La reconnaissance que nous lui devons pour l'aide particulière qu'il nous a apportée à certain moment de notre carrière est grande.

Nous sommes très heureux de le retrouver parmi nos juges et l'assurons de notre vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. VIGNON

Il a été pour nous un guide tout au long de nos études médicales et nous a toujours témoigné une grande bienveillance.

Au cours d'un semestre d'internat particulièrement agréable, nous avons été séduit par la précision de son analyse, la logique de ses raisonnements et la netteté de sa pensée, par ses qualités humaines et l'atmosphère d'amitié qu'il fait régner autour de lui.

Il nous a fait découvrir l'intérêt de la Rhumatologie.

Qu'il sache l'étendue de notre reconnaissance et qu'il trouve ici l'assurance de notre très fidèle attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. LEJEUNE

*Médecin des Hôpitaux*

Nous savons combien le sujet de cette étude lui tient à cœur. Il nous a prodigué le secours de ses conseils éclairés et le soutien de son inlassable optimisme pour l'élaboration de ce travail qui lui doit beaucoup.

Nous connaissons et nous apprécions la solidité de son jugement, son sens approfondi des nuances.

Il veut bien nous honorer de son amitié.

Qu'il en soit très vivement remercié et assuré de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. MAITREPIERRE

Il a contribué pour une grande part à cette étude. Nous le remercions de sa collaboration amicale et l'assurons de notre très vive sympathie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ C. MOURIQUAND

Sa parfaite connaissance du fer médullaire nous a été ici d'une aide inestimable.

Nous l'assurons de notre vive admiration et le remercions très sincèrement de son précieux concours.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. CREYSSEL

Il s'est chargé avec beaucoup de bienveillance de l'étude chimique du fer sérique de nos malades.

Nous le remercions de sa collaboration ainsi que des conseils qu'il nous a donnés pour la rédaction de certaines parties de ce travail.

Qu'il soit assuré de notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. FAYSSE

Nous nous souvenons de sa présence à certaines heures importantes de notre vie médicale. Une affectueuse reconnaissance s'ajoute aux liens familiaux qui nous unissent.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. MOREL

*Chef du laboratoire d'hématologie de l'Institut Pasteur*

Avec une patience inlassable et une grande expérience de la cytologie médullaire, il a bien voulu examiner les moelles de nos sujets.

Qu'il trouve ici avec nos remerciements, le témoignage de notre sincère gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. RUITTON

*Chef de laboratoire à la Faculté*

Il nous a apporté le concours de ses vastes connaissances biologiques. Nous lui en savons gré et l'en remercions très vivement.

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDE DANS CE TRAVAIL  
ET EN PARTICULIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. JOUVENCEAUX

ET MONSIEUR LE DOCTEUR P. BRIZARD

*du laboratoire d'Immunohématologie  
et du Centre de Transfusion sanguine*

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. RENDU,

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR O. PERRIN

ET A MADAME P. MARTEL

*des laboratoires d'hématologie et de chimie  
du service du Professeur P. Croizat  
et du Professeur Agrégé L. Revol*

A MADEMOISELLE S. PERRIN

*du laboratoire de la Clinique du Professeur P.-P. Ravault*

## A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

### *Externat*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. DESJAQUES

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GALY

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BERTRAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. PEYCELON

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CROIZAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. REVOL

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GIRARD

### *Externat en premier*

MONSIEUR LE DOCTEUR P. IMBERT

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DUFOURT (in memoriam)

### *Internat*

MONSIEUR LE DOCTEUR C. OLLAGNIER

MONSIEUR LE DOCTEUR E. ROCHET

MONSIEUR LE DOCTEUR C. CHASSAGNON

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. TOLOT

MONSIEUR LE DOCTEUR G. ROMAGNY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. VIGNON

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DECHAUME

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ B. SCHOTT

MONSIEUR LE PROFESSEUR P.-P. RAVAUULT

MONSIEUR LE DOCTEUR E. LEJEUNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LEVRAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BRETTE

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MESSIEURS LES PROFESSEUR AGRÉGÉS J. THIVOLET  
ET J.-P. DESCOTES, MESSIEURS LES DOCTEURS A. BEAUPERE,  
P. CHARNAY, J.-M. BARBIER ET R.-N. VERNEY

A NOS CONFERENCIERS DE MEDICAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. DEVIC  
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ B. SCHOTT  
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. PERRIN  
MONSIEUR LE DOCTEUR R. TOURAINÉ

## INTRODUCTION

L'existence au cours de certaines Polyarthrites Chroniques Rhumatismales (P.C.R.) (1) d'une anémie d'intensité modérée et généralement très à l'arrière-plan des manifestations articulaires est un fait bien connu des rhumatologues. De nombreux travaux se sont d'ailleurs attachés ces dernières années à l'étude de cette anémie et des troubles du métabolisme du fer qui l'accompagnent. Néanmoins, de nombreuses divergences demeurent concernant l'interprétation de ces perturbations hématalogiques.

C'est dans le but de préciser leur importance et leurs caractères que nous avons entrepris ce travail sous la direction de MM. P. P.-Ravault, G. Vignon et E. Lejeune.

Nous nous sommes surtout attachés dans cette étude à rechercher les liens unissant l'anémie et les troubles du métabolisme du fer ainsi que leurs rapports avec l'inflammation afin de tenter à travers nos observations de P.C.R. une approche de l'intéressant problème des anémies inflammatoires.

Ce travail repose sur 151 observations de P.C.R. étudiées au cours de ces dernières années dans les services du Professeur P. P.-Ravault et du Docteur Lejeune, et du Professeur Agrégé Vignon. Nous avons pu bénéficier de l'étroite collaboration du Service du Professeur Croizat et du Professeur Agrégé Revol, du Centre Régional de Transfusion sanguine et de l'Institut Pasteur de Lyon, dans les laboratoires desquels ont été pra-

---

(1) Nous avons utilisé tout au long de ce travail, suivant l'exemple de notre Maître, le Professeur P. P.-Ravault, le terme de « Polyarthrite Chronique Rhumatismale » de préférence aux dénominations plus classiques d'« Arthrite Rhumatoïde » et de « Polyarthrite Chronique Evolutive » ; en effet, la première appellation a l'inconvénient de grouper sous une même rubrique la polyarthrite chronique et la spondylarthrite ankylosante, tandis que la seconde implique une notion d'évolutivité qui n'est plus de mise dans les formes stabilisées.

liques la plupart des examens dont nous pouvons faire état, et de la compétence toute particulière du Professeur Agrégé Cl. Mouriquand en ce qui concerne le problème du fer médullaire.

Après un bref rappel historique et un exposé de notre matériel et des moyens d'étude utilisés, nous envisagerons successivement dans ce travail : les caractères cliniques et hématologiques de l'anémie, les troubles du métabolisme du fer tant à l'étape plasmatique qu'à l'étape médullaire et l'interprétation pathogénique que permettent d'avancer les données de nos observations et de la littérature. Nous terminerons enfin en envisageant rapidement les incidences thérapeutiques particulières que peut comporter la découverte d'une anémie au cours de la P.C.R.

## CHAPITRE I

### HISTORIQUE

Les anémies des rhumatismes inflammatoires dont l'anémie de la P.C.R. est l'exemple le plus typique, se sont lentement dégagées du cadre des anémies infectieuses avec lesquelles elles furent longtemps étudiées.

Au XIX<sup>e</sup> siècle, Andral et Gavarett (1842) signalent dans de nombreuses affections (érésypèle, pleurésie, péritonite tuberculeuse), comme dans le « rhumatisme », une diminution du nombre des globules rouges, survenant après un certain temps d'évolution de la maladie et disparaissant à la guérison. Sorensen (1877) étudie, parmi un certain nombre d'anémies décelées au cours de maladies infectieuses, celle du rhumatisme articulaire aigu. Puis au XX<sup>e</sup> siècle, des méthodes d'examen nouvelles et plus perfectionnées apparaissent, mais elles ne sont guère appliquées qu'à l'étude des anémies infectieuses qui sont l'objet de travaux de nombreux auteurs (Wintrobe, Whipple, Heilmeyer, Cartwright, Khuns, Hemmeler, Schäfer, Keiderling). C'est seulement au début du XX<sup>e</sup> siècle que les anémies inflammatoires furent étudiées pour leur propre compte avec Faber et Borries, Hans Jensens, Kahlmeter, Lottrup, Collins qui signalent l'existence d'une anémie généralement modérée, dans les formes les plus sévères de la polyarthrite rhumatismale.

Dès lors, grâce à des investigations hématologiques très poussées, permises par les récents progrès des techniques chimiques et biologiques, le problème de la nature même de l'anémie de la polyarthrite chronique rhumatismale (P.C.R.) pourra être progressivement approfondi et ses étroites parentés avec les anémies infectieuses apparaîtront nettement. L'étude des perturbations du métabolisme du fer (Ross, Ferstl, Brendstrupp, Jeffrey, Freireich, Finch, Wein-

stein, Gardner et Roy, Croizat, Revol et Bel), précisée par le fer radio-actif (Jeffrey, Ebaugh, Peterson, Weinstein), la constatation de modifications cytologiques de la moelle (Merlo-Tortori, Donati, Marmont, Jeffrey, Thiers, Vignon et Morel, Bernheim et Mouriquand, Hammersten, Richmond, Gardner et Duthie) et surtout l'étude des anomalies observées dans la répartition du fer médullaire (Bernheim, Mouriquand, Ravault, Vignon, Lejeune et Maîtreperrière, Richmond, Duthie, Gardner et Roy) ont abouti à une meilleure connaissance de cette anémie et ont rendu possible une étude pathogénique plus poussée. Depuis vingt ans, de nombreuses revues générales ont été consacrées à ce problème (Nilson, Jeffrey, Freireich, Ross, Finch, Roy, Alexander et Duthie, Richmond, Ebaugh et coll.). Enfin le Congrès de Rhumatologie de Rome en 1962, a fait le point des dernières acquisitions avec les travaux de Bode, Bowie, Hagedorn, Koelle, Ravault, Vignon et Lejeune.

Mais l'unité est loin d'être faite entre les différents auteurs, sur la pathogénie de l'anémie de la P.C.R. : sur certains points les résultats semblent discordants ou même parfois contradictoires et l'interprétation des troubles donne lieu à des hypothèses divergentes. Ainsi, malgré la multiplicité des travaux qui leur ont été consacrés ces dernières années et la sensibilité de plus en plus grande des moyens d'investigation appliqués à leur étude, l'anémie et les perturbations du métabolisme du fer observées au cours de la P.C.R. demeurent encore discutés dans leur interprétation.

## CHAPITRE II

### MATERIEL ET MOYENS D'ETUDE

#### A. — Matériel.

Notre étude porte sur 151 *cas de P.C.R.* (37 hommes et 114 femmes).

L'âge moyen de nos sujets est de 57 ans. Il est compris pour les hommes entre 24 et 80 ans (âge moyen : 53 ans) et pour les femmes entre 16 et 87 ans (âge moyen : 58 ans).

*L'ancienneté de la maladie est très variable*, puisqu'elle va de 2 mois à 33 ans, avec une moyenne de 7 ans.

Pour chaque cas, nous avons tenté de préciser le *stade évolutif* de l'affection de façon à séparer le plus nettement possible les sujets en pleine poussée rhumatismale, de ceux chez qui la maladie est atténuée ou éteinte et arrivée au stade des séquelles articulaires. A cette fin, nous avons utilisé comme critères d'évolutivité, l'état d'inflammation des articulations, le retentissement général de l'affection, la température et le taux de la vitesse de sédimentation. Ceci nous a permis de classer schématiquement nos observations en trois groupes distincts :

— les *formes non évolutives ou très peu évolutives* (16 cas) où les atteintes articulaires sont stabilisées ou fixées au stade des ankyloses, où la température est normale et la vitesse de sédimentation basse (15 mm Westergreen en moyenne) ;

— les *formes modérément évolutives* (79 cas) où les signes articulaires sont nets, mais d'intensité et de diffusion moyennes, où le retentissement général est modéré, la température relativement peu élevée mais la vitesse de sédimentation nettement anormale (37 mm Westergreen) ;

— les *formes très évolutives* (56 cas), qui comportent des manifestations articulaires sévères, diffuses, d'aspect très nettement fluxionnaire et qui sont accompagnées d'une altération profonde de l'état général, avec température élevée (38°-38°5 ou même plus) et sédimentation très accélérée (79 mm Westergreen en moyenne).

Enfin, nous avons écarté du cadre de notre étude les malades atteints de P.C.R. atypiques et les observations où le tableau rhumatismal était compliqué de manifestations parasites (syndrome hémorragique, tuberculose associée) susceptibles d'avoir un retentissement sur l'état sanguin.

## B. — Moyens d'étude.

Dans tous les cas nous nous sommes efforcés d'effectuer des recherches hématologiques et biochimiques aussi complètes

|                                  |                                                                                                        |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Nombre : 151</u>              | { femmes = 114<br>hommes = 37                                                                          |
| <u>Age moyen : 57 ans</u>        | { femmes = 58 ans<br>hommes = 53 ans                                                                   |
| <u>Age extrême</u>               | { femmes = 16-87 ans<br>hommes = 24-80 ans                                                             |
| <u>Ancienneté de la maladie</u>  | { moyenne = 7 ans<br>extrême { 2 mois<br>33 ans                                                        |
| <u>Evolutivité de la maladie</u> | { nulle = 16 cas<br>(Vs = 15 mm)<br>moyenne = 79 cas<br>(Vs = 37 mm)<br>forte = 56 cas<br>(Vs = 79 mm) |

TABLEAU N° I

Répartition des cas dans notre série de 151 observations

et aussi précises que possible. Ces recherches ont comporté : numération des globules rouges, dosage de l'hémoglobine, érythrocytométrie, numération des réticulocytes, étude cytologique de la moelle, recherche d'une fragilité globulaire anormale ou d'anticorps hémolytiques, dosage de la bilirubine sanguine et recherche d'une urobilinurie. De plus une étude du fer sanguin (sidérémie et étude de la capacité de fixation de la sidérophiline) a pu être réalisée dans la plupart des cas ainsi qu'une étude du fer médullaire à l'aide de la coloration au Bleu de Prusse, selon la technique de Zuelzer, Kaplan et Mouriquand. Enfin, dans un petit nombre d'observations ces recherches ont été complétées par l'étude de la courbe d'hypersidérémie provoquée par voie orale.

La plupart des examens précédents ont été pratiqués de façon systématique mais pour des raisons d'opportunité, certains d'entre eux n'ont été réalisés que dans un certain nombre d'observations.

Nous n'avons pas pratiqué dans ce travail d'exploration du métabolisme du fer par les radio-isotopes et nous n'avons pas pratiqué non plus d'étude de la survie des hématies par la méthode d'agglutination différentielle ou par la technique des globules rouges marqués.

En revanche nous avons apporté tout notre effort à réaliser dans chaque cas l'ensemble de nos examens dans un délai extrêmement court, n'excédant pas 48 heures, ce qui nous a permis de les mettre en œuvre le plus souvent avant l'établissement de toute thérapeutique anti-inflammatoire majeure et d'apprécier dans un véritable « instantané biologique » les répercussions hématologiques d'un état d'inflammation rhumatismale bien défini.



## CHAPITRE III

### ETUDE CLINIQUE ET HEMATOLOGIQUE DE L'ANEMIE

L'existence d'une anémie légère au cours de la P. C. R. est bien connue des rhumatologues qui ne s'étonnent pas d'observer dans les formes les plus graves de la maladie une certaine diminution du taux des globules rouges, responsable de manifestations cliniques généralement discrètes et quelque peu noyées dans le tableau général.

Nous étudierons successivement la fréquence de cette anémie, sa traduction clinique, ses caractères hématologiques et ses rapports avec la maladie rhumatismale.

#### A. — Fréquence.

Quelle est, tout d'abord sur l'ensemble des sujets atteints de P. C. R., la proportion de cas avec anémie ?

Sa fréquence relative est une notion rarement mentionnée dans les travaux qui s'attachent à cette étude. Collins, en 1935, constate l'existence d'un chiffre globulaire inférieur à 5 millions chez 32 % de ses malades de sexe féminin et chez 8 % de ses sujets masculins. Mais ces chiffres ne permettent pas de se faire une idée de la fréquence exacte d'une anémie véritable.

Pour notre part, à l'issue de l'étude de 151 observations dont un certain nombre ont été déjà rapportées en 1960 par MM. P. Ravault, Vignon, Lejeune, Maitrepierre, nous aboutissons à une appréciation de toute façon plus généreuse, puisque nous notons que 52 % de nos malades ont moins de 4 millions de globules rouges par  $\text{mm}^3$ .

Le sexe ne nous paraît pas comporter d'incidences particulières sur la fréquence de cette anémie et nous ne retrouvons pas la prépondérance féminine observée par Collins, puisque bien au contraire, près des 2/3 de nos malades masculins ont

un taux globulaire inférieur à 4 millions contre la moitié seulement de nos malades féminins (20 hommes sur 35, 51 femmes sur 111).

## B. — Caractères cliniques.

On conçoit aisément que l'anémie reste généralement au second plan et se dissimule derrière la séméiologie habituellement bruyante des manifestations rhumatismales. L'existence d'une asthénie, la constatation d'un certain degré de pâleur attirent peu l'attention chez ces malades fébriles, et ce n'est guère que dans certaines formes très sévères qu'une décoloration marquée de la peau et des muqueuses laisse soupçonner l'anémie. Mais même dans ces cas, chez ces malades grabataires, le cortège des signes fonctionnels habituels fait généralement défaut et nous n'avons jamais observé chez nos malades de phénomènes dyspnéiques caractérisés, de manifestations angi-neuses ou neurologiques, pas plus que nous n'avons constaté les souffles cardiaques ou vasculaires que l'on rencontre volontiers dans les anémies hypochromes d'une certaine intensité. L'examen ne nous a jamais montré non plus ces symptômes cutanéomuqueux liés à la sidéropénie, que l'on observe dans les anémies ferriprives habituelles, et qui sont représentés par les koïlo-nichies, les lésions de perlèche, la glossite, la dysphagie, etc...

Cliniquement donc, le tableau de l'anémie de la P. C. R. est généralement des plus discrets et n'est jamais assorti de manifestations cutanéomuqueuses de type sidéropénique ; nous verrons que son étude hématologique explique parfaitement ces deux caractères.

## C. — Caractères hématologiques.

Laissant de côté pour l'instant l'étude des troubles du métabolisme du fer, nous étudierons successivement les caractères de l'anémie en nous basant sur le nombre des globules rouges, le taux d'hémoglobine, la valeur globulaire et la concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne, sur les données de l'érythrocytométrie et du myélogramme enfin.

# 1. — NOMBRE DES GLOBULES ROUGES.

Tous les auteurs semblent d'accord sur l'importance généralement modérée de la diminution du chiffre moyen des globules rouges dans la P.C.R. Mais il apparaît difficile de se faire une idée précise dans bien des cas, de l'importance exacte que peut revêtir le déficit globulaire, la plupart des travaux ne donnant pas le détail des formes anémiques, et seulement, comme le montre le tableau ci-dessous, le taux moyen du chiffre globulaire :

| Auteurs   | Hommes            | Femmes            |
|-----------|-------------------|-------------------|
| NILSON    | 4,7 M             | 4,2 M             |
| RICHMOND  | 4,94 M $\pm$ 0,37 | 4,94 M $\pm$ 0,56 |
| JEFFREY   | 4,45 M            | 4,11 M            |
| FREIREICH |                   | 4,5 M             |

Tableau II. — Taux moyen des globules rouges dans la P.C.R.

Pour notre part, nous avons constaté à l'étude de 146 malades (111 femmes et 35 hommes) un taux moyen de 4 millions de globules rouges par mm<sup>3</sup>. En fait, 47 % seulement de nos malades ont un taux globulaire inférieur à 4 millions et l'anémie qu'ils présentent est généralement modérée puisque, le plus souvent (42 % de l'ensemble des malades), elle se situe entre 4 et 3 millions et qu'elle n'est inférieure à ce dernier chiffre que dans 5 % des observations (cf. figure n° 2 — A, page 36).

Ainsi nos chiffres semblent bien concorder avec les résultats colligés dans la littérature et montrent le caractère habituellement discret de l'anémie.

# 2. — TENEUR EN HÉMOGLOBINE.

Le taux de l'hémoglobine et les valeurs qui en découlent (valeur globulaire, concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne) ont fait aussi l'objet de nombreuses recherches.

a) *Taux d'hémoglobine.*

Le taux de l'hémoglobine est diminué dans l'anémie de la P. C. R. mais de façon relativement modérée en général.

Dans les plus récentes statistiques il se situe en moyenne autour de 10 à 12 g % ou 73 à 87 % du taux normal (celui-ci étant d'ailleurs l'objet d'appréciations légèrement différentes selon les auteurs). Certains exprimant ce taux en g % et les autres en pourcentage du taux normal, nous avons indiqué dans le tableau ci-dessous les taux correspondants, en nous basant sur l'équivalence : 14 g % = 100 %, évidemment un peu arbitraire.

| Noms      | Nombre de cas | Taux d'Hb en g % | Taux en % du taux normal |
|-----------|---------------|------------------|--------------------------|
| NILSON    | ♂ 130         | 12,1             | 86,64 %                  |
|           | ♀ 207         | 10,5             | 75,23 %                  |
| BOWIE     | 25            | 10,6             | 75 %                     |
| RICHMOND  | ♂             | 12,4 ± 1,2       | 84 %                     |
|           | ♀             | 10,9 ± 0,9       | 73 %                     |
| JEFFREY   | ♂             | 12,6             | 90 %                     |
|           | ♀             | 10,7             | 76 %                     |
| WEINSTEIN | 13            | 12,2             | 87 %                     |
| FREIREICH | ♂             | 12,3             | 87 %                     |
|           | ♀             | 11,3             | 80 %                     |

Tableau III. — Taux moyen de l'hémoglobine dans la P.C.R.

Cette diminution du taux de l'hémoglobine est, on le voit, différemment appréciée quant à sa fréquence selon les statistiques. En effet certains ne rencontrent un taux abaissé (inférieur à 80 % ou 85 %) que dans moins de 1/5 des cas (Faber-Borries : 20 %, Collins : 12 %, Lottrup : 10 %) tandis que d'autres, à l'inverse, font cette constatation chez plus de la moitié de leurs malades (Nilson : 52 %, Richmond : 78 %, Hans-Jensens : 80 %).

L'importance de cet abaissement du taux de l'hémoglobine est également diversement apprécié, et tandis que Nilson note une diminution inférieure à 75 % dans 17 % seulement de ses observations, Hans-Jensens rencontre dans 33 % des cas un taux inférieur à 60 %.

La plupart des auteurs, en revanche, s'accordent sur la plus grande fréquence de ces perturbations dans le sexe féminin et Collins les note dans 16,2 % des P. C. R. féminines contre 6,5 % des P. C. R. masculines, tandis que Nilson les relève dans 63,6 % des cas féminins et 41,5 % des cas masculins.

Nos données s'inscrivent en faveur d'un abaissement du taux de l'hémoglobine dans un peu plus de la moitié des cas, cet abaissement étant le plus souvent modéré. Nous n'avons noté, en revanche, aucune prédominance féminine dans ce trouble hématologique. En effet (cf. figure n° 2 — B, page 36) sur 140 sujets étudiés, nous notons un taux moyen de l'hémoglobine de 77 %, ce taux étant inférieur à 80 % dans 56 % des cas (50 % des hommes, 58,5 % des femmes) ; le taux n'était inférieur à 60 % que dans 6 % des observations et compris entre 60 et 70 % chez 19 % de nos malades.

#### b) *Valeur globulaire.*

Bien que la diminution du taux de l'hémoglobine aille de pair avec un abaissement du chiffre des globules rouges, la valeur globulaire est trouvée légèrement diminuée dans les différentes statistiques (Collins, Nilson, Ebaugh, Weinstein, Ross, Bowie, Richmond), les valeurs moyennes oscillant autour de 0,92 pour l'homme et 0,88 pour la femme (Nilson).

Dans nos observations, si dans 63 % des cas cette valeur globulaire se situe dans les limites de la normale, dans 24 % elle est comprise entre 0,95 et 0,85, et dans 16 % des cas elle est inférieure à 0,85 (cf. figure n° 2 — C, page 36).

#### c) *Concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne.*

On sait que l'étude de la concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne (C.C.H.M.) constitue une donnée plus précise que la valeur globulaire car elle tient compte du volume des hématies.

Nous regrettons donc de n'avoir pu la calculer systématiquement chez tous nos malades, et de ne pouvoir, pour cette raison, en faire état de façon valable.

Comme le montre le tableau ci-dessous, la plupart des auteurs constate dans la P. C. R. un abaissement du taux moyen de la C.C.H.M. au-dessous du chiffre habituel de 33 %.

| Auteurs   | C. C. H. M.                                       |
|-----------|---------------------------------------------------|
| WEINSTEIN | 31 %                                              |
| RICHMOND  | 28,7 % { $21,1 \pm 3,9$ % ♂<br>$28,7 \pm 4,9$ % ♀ |
| FREIREICH |                                                   |
| JEFFREY   | 30,5 %                                            |
| BOWIE     | inférieure à normale dans<br>71 % des cas         |
| EBAUGH    | Normale<br>♂ $34 \pm 2,2$ %<br>♀ $32,3 \pm 1,6$ % |

Tableau IV. Concentration hémoglobinique moyenne dans la P. C. R.

### 3. — ERYTHROCYTOMÉTRIE.

L'étude du volume globulaire a été pratiquée par divers auteurs qui ont pu observer comme le montre le tableau ci-dessous, tantôt un abaissement que Bowie estime surtout marqué lors des phases évolutives, tantôt un chiffre sensiblement normal.

| Auteurs   | Volume globulaire                                   |
|-----------|-----------------------------------------------------|
| FREIREICH | 89,9 $\mu^3$                                        |
| JEFFREY   | Normal dans 74 % des cas<br>85,6 $\mu^3$            |
| BOWIE     |                                                     |
| RICHMOND  | 83,3 $\mu^3$ { $84,6 \pm 2,4$ ♂<br>$82,4 \pm 3,6$ ♀ |

Tableau V. — Volume globulaire dans la P.C.R.

Pour notre part, nous avons fait pratiquer une étude érythrocytométrique dans 40 observations. Celle-ci nous a montré une légère diminution du volume globulaire objectivée

par un taux moyen de 85  $\mu$ 3 ainsi qu'un abaissement très discret du diamètre moyen (7  $\mu$ ). Ces taux moyens traduisent une tendance microcytaire généralement très modérée que nous avons retrouvée dans 30 % des cas.

#### 4. — MYÉLOGRAMME.

L'étude de la cytologie médullaire a été pratiquée par de nombreux auteurs qui, dans l'ensemble, n'ont pas noté de diminution de l'activité hématopoïétique (Nilson, Jeffrey, Duthie, Finch, Richmond). Certains observent même un état d'hyperfonctionnement que Hammersten a retrouvé sur les cultures de moelle. Parallèlement à ces notions quantitatives, certains auteurs avec Nilson et Jeffrey mettent l'accent sur l'importance anormale des érythroblastes basophiles dans laquelle ils voient la preuve d'une altération de l'hémoglobino-génèse. Koelle enfin décrit des troubles de maturation nucléaire des érythroblastes qui lui paraissent en relation avec l'état inflammatoire de la maladie et qu'il rend responsables des modifications du sang périphérique.

Pour notre part, nous avons eu l'occasion d'étudier la cytologie médullaire dans 87 observations et les constatations que nous avons faites rejoignent dans les grandes lignes celles qui ont été antérieurement formulées dans la thèse de M<sup>me</sup> Patet-Bret (Lyon, 1953).

L'aspiration médullaire a retiré le plus souvent des grains de moelle assez abondants, permettant un étalement généralement qualifié de « riche » ou « normal », beaucoup plus rarement de « pauvre » mais jamais de « désertique ». Si bien que quelque grossier que soit ce critère, il apparaît que macroscopiquement la moelle est de richesse sensiblement normale.

Dans un certain nombre de cas, nous avons pu observer d'assez importants foyers de granulopoïèse neutrophile, rappelant ceux que l'on peut observer au cours de certaines infections aiguës. Mais nous n'avons pas noté de modifications nettes des lignées éosinophiles et basophiles.

Comme les deux composantes qui nous intéressaient particulièrement étaient représentées par la trame réticulo-endothéliale et la lignée érythroblastique, c'est à leur étude que nous nous sommes attachés de façon plus précise.

Le taux moyen de l'érythroblastose (22 %) s'est révélé sensiblement normal. Dans 24 cas nous l'avons trouvé cependant inférieur à 18 % et dans 19 cas supérieur à 26 %. Mais il ne semblait exister aucune concordance précise entre ces anomalies quantitatives relativement minimes et l'évolutivité de la maladie.

— L'étude qualitative de l'érythroblastose ne nous a pas montré non plus de perturbations notables. Le pourcentage des stades évolutifs est, en effet, voisin de la normale et tout au plus peut-on noter (cf. figure n° 1), de légères anomalies de la courbe de maturation traduisant selon toute vraisemblance une certaine tachy-évolutivité des érythroblastes au stade intermédiaire de l'élaboration intra-cytoplasmique de l'hémoglobine.

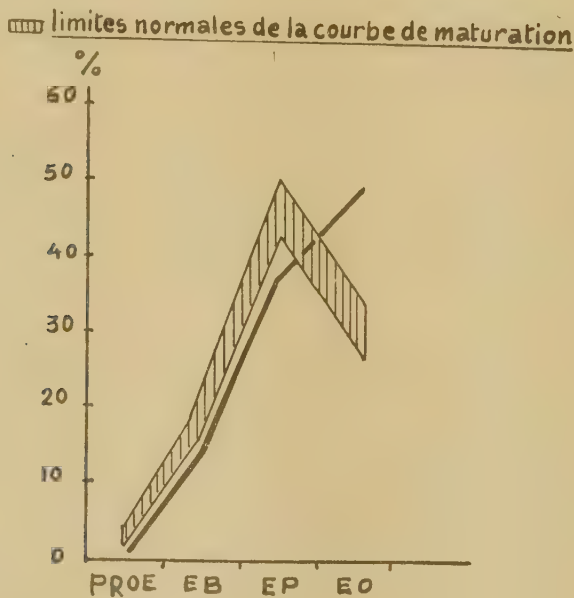


FIGURE n° 1.

Courbe de maturation des érythroblastes dans la P.C.R.

— Enfin dans un certain nombre de cas nous avons pu observer des lésions ferriprives nettes des érythroblastes, telles qu'elles ont été décrites par Revol et Morel dans les anémies

hypochromes, avec modifications tinctoriales et morphologiques du protoplasme qui présente une teinte pâle, avec une chromatophilie accentuée et un aspect frangé à la périphérie de la cellule, avec des noyaux vieillis, amenuisés, pycnotiques. Certes, ces aspects doivent être interprétés avec la plus grande prudence et ne prennent leur véritable valeur que lorsqu'ils sont observés dans des étalements riches et bien colorés, mais leur existence dans la P. C. R. est certaine comme M<sup>me</sup> Patet-Bret l'avait signalé dans sa thèse. Ils sont cependant généralement discrets comme peut le laisser prévoir l'intensité habituellement modérée de l'hypochromie.

Parallèlement à ces modifications minimales de l'érythro-poïèse, il existe dans ces moelles de P.C.R. un certain degré d'hyperplasie lympho-réticulo-histiocytaire qui se traduit, d'une part, par une lymphocytose qui chez 18 sujets dépassait 7 % mais demeurait habituellement inférieure à 14 % et, d'autre part, par une plasmocytose de degré variable. Celle-ci a pu être chiffrée chez 87 malades : 22 fois elle était inférieure à 2 %, 9 fois elle demeurait comprise entre 2 % et 3 %, 56 fois elle était supérieure à ce dernier taux, donc pathologique. Ainsi, plus de la moitié de nos malades présentait une plasmocytose anormale qui, le plus souvent, demeurait comprise entre 3 % et 6 %, mais qui chez 13 sujets était supérieure à ce chiffre. Si l'on met à part 11 cas qui avaient été soumis à la corticothérapie et qui présentaient une plasmocytose inférieure à 2 %, on voit qu'il existe souvent dans les formes très évolutives une plasmocytose nette et les taux supérieurs à 5 % correspondent généralement aux formes les plus sévères.

Ainsi nos constatations rejoignent-elles, dans l'ensemble, celles de la plupart des auteurs, en mettant en relief, au cours de la P. C. R., *une anémie modérée, légèrement hypochrome, à tendance microcytaire, sans anomalies médullaires autre qu'une petite réaction lymphoplasmocytaire irritative et de discrètes modifications de la lignée érythroblastique.*

# D. — Relations entre l'anémie et la P.C.R.

Afin d'éliminer dans la mesure du possible toute cause d'anémie non directement liée à la P. C. R., nous avons écarté de notre statistique tous les cas dans lesquels nous avons pu noter une affection hémorragique telle que ulcère gastro-duodénal, hernie diaphragmatique, cancer digestif, accidents thérapeutiques des corticoïdes, de la phénylbutazone, ou de l'aspirine, et ceux dans lesquels nous avons pu mettre en évidence une affection surajoutée (tuberculose, etc...).

## 1° Relations avec l'évolutivité de la maladie.

Ces précautions étant prises, il nous est apparu que l'anémie dont nous venons de préciser les caractères, montrait un étroit parallélisme évolutif avec les manifestations inflammatoires de la P. C. R.

|          |                                           | Etat stationnaire |      | Evolution modérée |                     | Maladie très active |      |
|----------|-------------------------------------------|-------------------|------|-------------------|---------------------|---------------------|------|
|          |                                           | ♂                 | ♀    | ♂                 | ♀                   | ♂                   | ♀    |
| Nilson   | Hb                                        | 89,6              | 77   | 83,2              | 74                  | 74                  | 67,8 |
|          | GR                                        | 4,8               | 4,3  | 4,5               | 4,2                 | 4,3                 | 4,02 |
|          | Vg                                        | 0,92              | 0,90 | 0,92              | 0,87                | 0,85                | 0,84 |
| Jeffrey  | Hb                                        | 13,2              | 11,3 | 12,1              | 10,8                | 10,9                | 9,6  |
|          | GR                                        | 4,6               | 4,4  | 4,4               | 4,03                | 3,8                 | 3,78 |
|          | CCHM                                      | 29,9              | 29,2 | 29,7              | 28,9                | 28,8                | 28   |
| Richmond | Hb                                        |                   |      | 11,7              |                     | 11,6                |      |
|          | GR                                        |                   |      | 4,76              |                     | 4,72                |      |
|          | CCHM                                      |                   |      | 29,5              |                     | 29,3                |      |
| Koelle   | Anémie normochrome et parfois hyperchrome |                   |      |                   | Anémie hypochrome   |                     |      |
| Bowie    | Anémie normocytaire                       |                   |      |                   | Anémie microcytaire |                     |      |

Tableau n° VI. — Relations entre l'anémie et l'évolutivité de la P. C. R.

Comme le montre le tableau ci-dessus, Nilson, Jeffrey, Richmond, Koelle et Bowie ont également été frappés par l'évolution superposable de l'anémie et de la P. C. R. : les diverses perturbations hématologiques s'accroissant lors des poussées évolutives pour s'atténuer ou disparaître avec la régression de l'inflammation.

L'étude pratiquée chez nos malades nous a montré de façon extrêmement nette (cf. figure n° 2, page 36) l'existence d'une relation étroite entre l'évolutivité de la P. C. R. et l'intensité de l'anémie.

— En effet, si l'on se réfère au taux des globules rouges, on constate que de 4,19 millions dans les formes stabilisées, il tombe à 4,13 millions dans les formes modérément évolutives et à 3,78 millions dans les cas les plus sévères.

— De même, si l'on se base sur le taux de l'hémoglobine, on note qu'il passe successivement dans les mêmes conditions de 83 % à 80 % et 70 %.

— Enfin, si l'on considère la valeur globulaire, on voit que, normale dans les formes stabilisées, elle apparaît nettement abaissée dans 1/3 des cas d'évolutivité moyenne et dans les 2/3 des formes les plus sévères.

## 2° Relations avec l'ancienneté de la maladie.

Existe-t-il une concordance entre l'intensité de l'anémie et la durée d'évolution de la P. C. R. ? Certains ont voulu relier ces deux données (Nilson, Jeffrey) mais sans en tirer des conclusions bien précises, comme en témoigne le tableau suivant.

|         |                    | ♂ < 2 ans ♀ |              | ♂ > 2 ans ♀ |             | ♂ < 5 ans ♀  |              | ♂ > 5 ans ♀          |                      |
|---------|--------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|--------------|----------------------|----------------------|
|         |                    |             |              |             |             |              |              |                      |                      |
| NILSON  | Hb<br>G.R.         | 85,9<br>4,7 | 74,03<br>4,6 | 87,2<br>4,2 | 73,6<br>4,2 |              |              |                      |                      |
| JEFFREY | Hb<br>G.R.<br>CCHM |             |              |             |             | 12,7<br>4,45 | 10,7<br>4,10 | 12,1<br>4,45<br>29,2 | 10,7<br>4,21<br>29,3 |
|         |                    | 30,2        | 29,1         | 29,7        | 28,6        |              |              |                      |                      |

Tableau VII. — Relations entre l'anémie et l'ancienneté de la P. C. R.

Nous pensons, pour notre part, qu'il n'est possible d'envisager l'étude d'une telle relation qu'en comparant des polyarthrites dont le génie évolutif est identique. L'importance primordiale de l'intensité des processus inflammatoires dans la genèse de l'anémie laisse en effet prévoir que certaines P. C. R. récentes et hautement évolutives pourront se compliquer d'une anémie relativement accentuée alors que des atteintes très anciennes, parvenues au stade séquellaire, pourront fort bien s'accorder d'un chiffre globulaire normal. C'est dire que nous ne pensons pas, et l'analyse de nos observations nous l'a confirmé, que l'on puisse d'une façon générale établir un parallélisme entre l'anémie et l'ancienneté de la maladie.

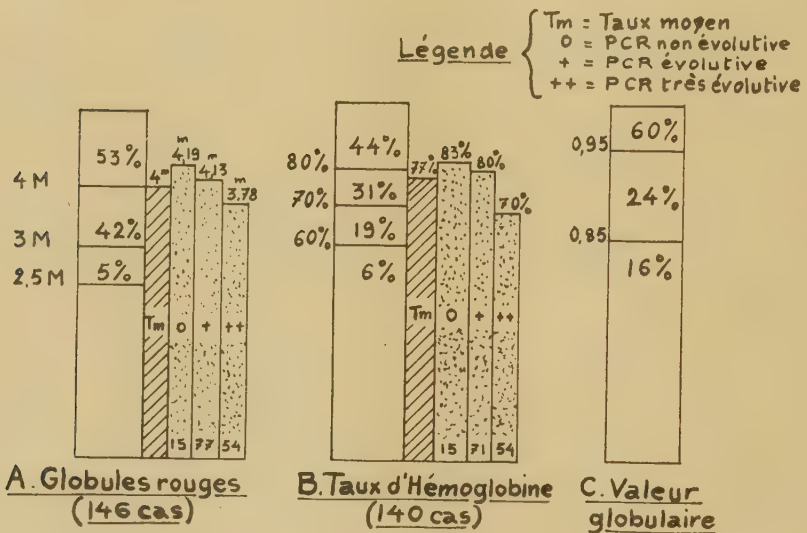


FIGURE n° 2. — Données hématologiques dans la P.C.R.

En revanche, il semble bien exister des rapports étroits dans les formes évolutives entre la durée de la poussée inflammatoire et l'intensité de l'anémie. Et ceci peut, à notre sens, expliquer certaines discordances entre l'intensité de l'inflammation et le degré de l'anémie contemporaine : une poussée évolutive très aiguë mais relativement récente peut, en effet, entraîner une anémie moins marquée qu'une poussée moins intense évoluant depuis plus longtemps ; et ceci d'autant plus qu'il existe certainement un décalage entre le début de la poussée évolutive et l'apparition de l'anémie.

Ainsi l'anémie de la P. C. R. apparaît *très étroitement liée à l'évolution de la maladie* : inexistante ou très minime dans les formes stabilisées, elle est l'apanage des formes évolutives et prend d'autant plus de relief que les manifestations inflammatoires sont plus intenses et plus prolongées.



## CHAPITRE IV

### ETUDE DES TROUBLES DU METABOLISME DU FER

Si la constatation d'une anémie définie par ses caractères précis est un fait bien établi dans la P. C. R., d'autres perturbations hématologiques peuvent s'observer dans la maladie.

En effet, à côté de la diminution du nombre des globules rouges, de l'abaissement du taux de l'hémoglobine, des variations érythrocytométriques, existent d'autres anomalies traduisant des troubles du métabolisme du fer.

Nous les envisagerons successivement dans le sang périphérique et dans la moelle.

#### A. — Le fer plasmatique.

Les perturbations du secteur plasmatique du métabolisme du fer sont actuellement admises par tous : l'hyposidérémie, associée ou non à des variations de la capacité de fixation de la sidérophiline ou « iron binding capacity » (I. B. C.) est d'observation courante dans la P. C. R.

##### 1° *La sidérémie.*

Bruzzone et Massimello en 1940, Heilmeyer, Keiderling et Stüwe en 1941 avaient déjà précisé l'existence d'une hyposidérémie au cours des P. C. R. avec anémie. Ultérieurement de nombreux auteurs retrouvèrent cette diminution du fer sérique dont l'intensité, comme le montre le tableau n° VIII, fut diversement appréciée suivant les statistiques.

Pour notre part, nous avons évalué le taux du fer sérique dans 148 observations par la méthode de Heilmeyer et Plotner modifiée par Barkan et Walker et nous avons constaté une hyposidérémie de l'ordre de 67 gamma % en moyenne. Parmi nos sujets 31 % avaient un taux voisin de la normale, 19 % un taux compris entre 60 gamma et 80 gamma % et 50 % un taux très bas inférieur à 60 gamma %.

| Auteurs   | Taux moyen $\gamma$ % | Hommes (en $\gamma$ %)     | Femmes (en $\gamma$ %)     |
|-----------|-----------------------|----------------------------|----------------------------|
| LOFGREN   |                       | 42                         | 38                         |
| NILSON    |                       | 96,1 (80 cas)              | 74,1 (129 cas)             |
| EBAUGH    |                       | 72,7 $\pm$ 37 (6 cas)      | 49 $\pm$ 25 (16 cas)       |
| JEFFREY   |                       | 71 (de 15 à 162)<br>80 cas | 55 (de 5 à 143)<br>120 cas |
| ROY       |                       | 113 $\pm$ 30               | 100 $\pm$ 26               |
| BOWIE     | 46                    |                            |                            |
| RICHMOND  | 24 - 146              | 92 $\pm$ 11                | 80 $\pm$ 29                |
| FREIREICH | 41,5                  |                            |                            |
| WEINSTEIN | 110                   |                            |                            |

Tableau VIII. — Taux moyen de la sidérémie dans la P.C.R.

## 2° La capacité de fixation de la sidérophiline.

Si les auteurs s'accordent pour constater une hyposidérémie, les opinions concernant la capacité de fixation de la sidérophiline (I.B.C.) se montrent divergentes comme en témoigne le tableau n° IX. Certains, en effet, avec Brendstrupp, Hagedorn, Weinstein, Freireich, Ferstl, Holmberg, Laurell, Rath et Finch observent un abaissement de l'I.B.C. alors que d'autres avec Ebaugh, Roy, Bowie, Jeffrey, la considèrent comme normale.

| Auteurs     | Capacité latente<br>de fixation: $\gamma$ %                              | I.B.C. totale : $\gamma$ %                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| ROY         |                                                                          | ♂ = 322      ♀ = 298                                                 |
| BOWIE       | ↑ dans 4 % des cas<br>↓ dans 8 % des cas<br>normale dans 88 %<br>des cas |                                                                      |
| BRENDSTRUPP |                                                                          | très diminuée                                                        |
| HAGEDORN    |                                                                          | très diminuée                                                        |
| WEINSTEIN   | 230                                                                      |                                                                      |
| EBAUGH      |                                                                          | normale                                                              |
| JEFFREY     | ♂ = 282 (190 - 400)<br>♀ = 318 (165 - 480)<br>Taux moyen = 303           | ♂ = 282 + 73 (255-525)<br>♀ = 318 + 46 (285-515)<br>Taux moyen = 360 |

Tableau IX. — Taux moyen de l'I.B.C. dans la P.C.R.

Pour notre part, nous avons pu déterminer l'I. B. C. dans 115 observations (cf. figure n° 3, page 45) et nous avons constaté que son taux moyen était abaissé (260 gamma %). 23 % des sujets gardaient un taux normal (supérieur à 300 gamma %), 63 % des malades présentaient une diminution modérée de l'I. B. C. (200 à 300 gamma %) et 14 % avaient une I. B. C. très basse (inférieure à 200 gamma %).

## B. — Le fer médullaire.

Si l'hyposidérémie de la P.C.R. est connue depuis un certain temps déjà, les anomalies du fer médullaire sont de connaissance relativement récente et ont bénéficié des techniques modernes d'exploration.

### 1° Rappel du fer médullaire normal.

Avant d'entrer dans les détails des constatations pratiquées dans la P. C. R., nous rappellerons sous quelle forme se présente normalement le fer dans la moelle.

On sait que les érythroblastes sont disposés en îlots centrés sur les cellules réticulaires et faits de couches concentriques d'âges différents ; c'est sur la couche la plus externe que l'on rencontre les éléments adultes qui au cours de l'évolution se sont progressivement chargés d'hémoglobine.

Utilisant la méthode de coloration au Bleu de Prusse préconisée par Perls en 1867, Rath et Finch ont montré la présence de granulations ferriques dans les cellules réticulaires, tandis que Dacie et Doniach les retrouvaient dans le cytoplasme de certains érythroblastes que Kaplan, Zuelzer et Mouriquand décrivent sous le terme de « sidéroblastes ».

Le fer intra-érythroblastique se présente sous forme de granulations de topographie mal systématisée, mais à prédominance juxtanucléaire. Celles-ci apparaissent au stade polychromatophile et leur nature exacte est encore discutée. Pratt, Johnson, Mouriquand pensent qu'il ne s'agirait pas de fer hémoglobinique mais probablement d'hémosidérine. Normalement sur les lames colorées par le Bleu de Prusse, 25 à 80 % seulement des érythroblastes sont porteurs de telles granulations, alors que des méthodes plus fines, utilisant le microscope électronique, montrent que toutes les cellules érythroblastiques contiennent en fait des amas ferriques.

Quant au fer contenu dans les cellules réticulaires et qui apparaît sous forme de granulations d'hémosidérine ou de poussières plus diffuses, il représente le fer de réserve médullaire ou fer extra-érythroblastique, et il est sujet aux mêmes fluctuations que celui des autres réserves martiales, hépatique et splénique en particulier, comme l'ont précisé Pratt, Johnson, Beutler, Drennan et Bloch.

## *2° Aspect du fer médullaire dans la P. C. R.*

L'étude du fer médullaire a été envisagée sur des frottis de moelle de sujets atteints de P. C. R. Certains auteurs se sont bornés à noter sa plus ou moins grande abondance sur les préparations. Ainsi, Smith dans 3 observations signale l'absence de fer médullaire dans 1 cas, alors que dans les 2 autres il était normalement représenté ; Pratt et Johnson notent son augmentation nette dans 4 cas sur 5 ; Weinstein sur 13 frottis médullaires rencontre une augmentation franche du métal dans tous les cas ; enfin Richmond étudiant 61 observations

ne trouve pas de fer colorable chez 19 de ses malades, le signale à l'état de traces dans 11 cas, en quantité plus notable dans 26 cas et en quantité encore plus importante dans 5 observations. Mais à la lecture de ces travaux il n'apparaît pas que les auteurs aient eu l'attention attirée sur les anomalies possibles de la répartition cellulaire du métal.

Il semble que ce soit surtout à l'Ecole lyonnaise que revienne le mérite d'avoir attiré l'attention sur ce point. En effet, de très intéressants résultats ont été publiés ces dernières années sur les perturbations de la répartition du fer médullaire au cours des états inflammatoires.

Chez des enfants atteints de rhumatisme articulaire aigu, Bernheim, Mouriquand et Germain signalent dès 1958 une baisse importante du taux des sidéroblastes (au-dessous de 25 %, contrastant avec une nette augmentation du fer de réserve des cellules réticulaires).

Reprenant avec Mouriquand la même étude sur les sujets présentant une P.C.R., P. Ravault, Vignon, Lejeune et Maitrepierre font état en 1960 de modifications similaires.

Nous avons pu, pour ce travail, pratiquer un examen du fer médullaire après coloration au Bleu de Prusse dans 68 observations. Nos constatations sont parfaitement en accord avec les conclusions précédentes. En effet, plus de la moitié des malades ont un taux de sidéroblastes nettement inférieur à la normale, ce dont témoigne l'abaissement du taux moyen à 27 % (cf. figure n° 4, page 45). En revanche, le fer extra-érythroblastique se montre anormalement élevé dans les 3/4 des observations et dans un certain nombre des cas il présente une topographie juxta-érythroblastique qui nous a paru mériter quelque attention et sur l'interprétation de laquelle nous reviendrons plus loin.

Nous voyons donc que *de même qu'il existe dans la P. C. R. une anémie hypochrome dont nous avons vu plus haut les caractères, il existe également dans cette affection des troubles du métabolisme du fer encore plus nets et représentés par une hyposidérémie, assortie d'une diminution de l'I. B. C. et du taux des sidéroblastes médullaires, contrastant avec une surcharge ferrique des cellules réticulaires de la moelle.*

### C. — Relations entre les troubles du métabolisme du fer et la P.C.R.

Comme l'anémie, l'intensité des troubles du métabolisme du fer varie avec l'évolutivité de la P.C.R.

Nilson, Jeffrey, Brendstrup l'avaient noté avant nous et avaient montré que la courbe de la sidérémie et le taux de l'I. B. C. reflétaient le degré inflammatoire de la maladie (cf. tableau ci-dessous).

|                                              | Formes stabilisées |      | Formes moyennement évolutives |      | Formes très évolutives |      |
|----------------------------------------------|--------------------|------|-------------------------------|------|------------------------|------|
|                                              | ♂                  | ♀    | ♂                             | ♀    | ♂                      | ♀    |
| NILSON                                       | 110,9              | 87,1 | 97,8                          | 75,9 | 71,8                   | 60,8 |
| Fer sérique<br>γ % JEFFREY                   | 89                 | 70   | 58                            | 50   | 48                     | 43   |
| BRENDSTRUP                                   | 92                 | 55   | 60                            | 42   | 49                     | 38   |
| I.B.C.<br>γ %                                |                    |      |                               |      |                        |      |
| JEFFREY                                      | 340                | 357  | 332                           | 373  | 379                    | 328  |
| Coefficient de saturation de sidérophiline % |                    |      |                               |      |                        |      |
| JEFFREY                                      | 25                 | 15   | 18                            | 11   | 13                     | 12   |

Tableau X. — Relations entre le fer sanguin et l'évolutivité de la P. C. R.

#### 1° Relations avec l'évolutivité de la maladie.

L'étude de la sidérémie chez 148 malades, de l'I. B. C. chez 115 d'entre eux et du fer médullaire dans 68 observations, nous a permis d'aboutir à des conclusions tout à fait confirmatives, qui s'imposent d'elles-mêmes à la lecture de nos résultats (cf. figure n° 3, page 45).

En effet, le fer sérique dont nous avons vu que le taux moyen était bas (67 gamma %) varie beaucoup avec l'évolu-

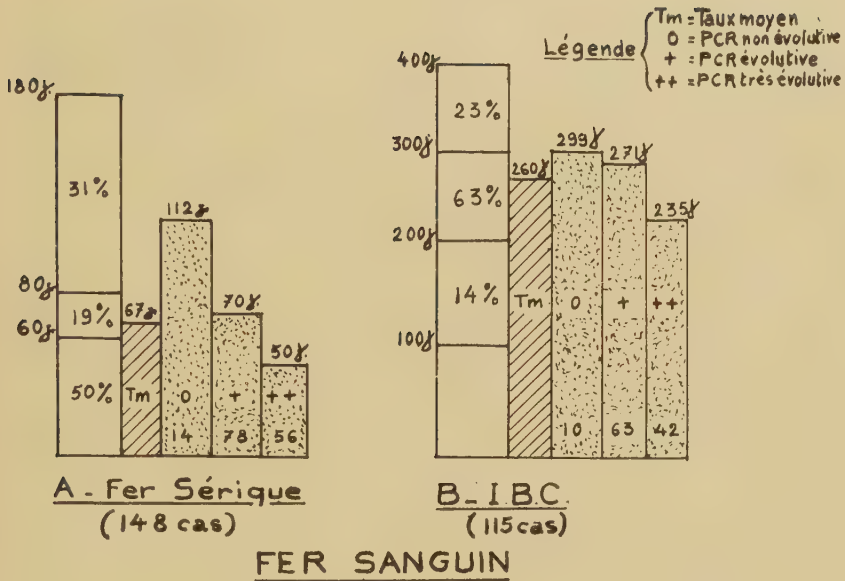


FIGURE n° 3. — Le Fer sanguin dans la P.C.R.

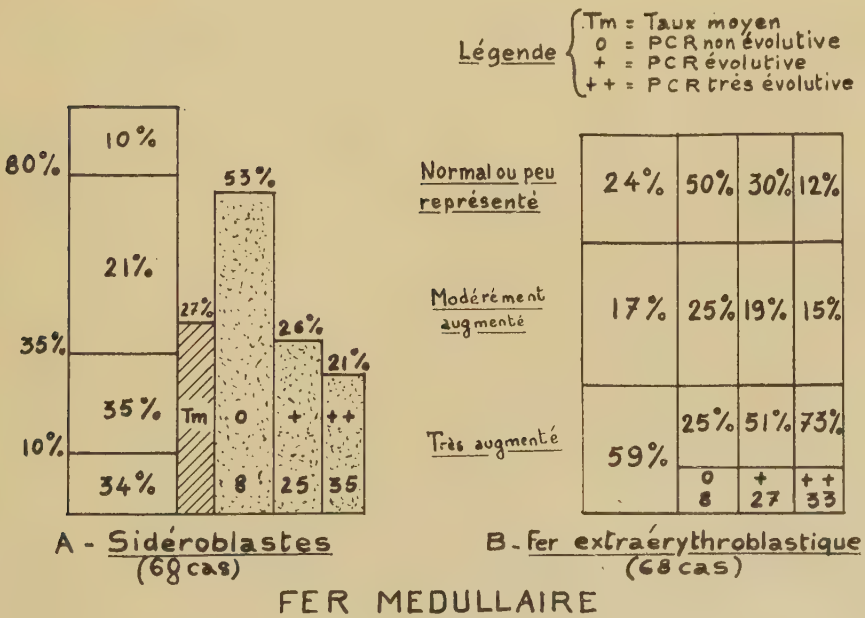


FIGURE n° 4. — Le Fer médullaire dans la P.C.R.

tivité et de 112 gamma % dans les formes stabilisées, il passe à 70 gamma % dans les formes d'évolutivité modérée pour tomber à 50 gamma % dans les P. C. R. les plus sévères. De même l'I. B. C. passe dans les mêmes conditions d'un taux pratiquement normal (299 gamma %) à 271 gamma % et à 235 gamma % dans les formes les plus évolutives.

Quant au fer médullaire, le contraste qu'offre sa rareté à l'intérieur des érythroblastes et son abondance relative dans les cellules réticulaires prend davantage de relief avec l'importance des phénomènes inflammatoires ; en effet, tandis que le taux des sidéroblastes passe de 53 % dans les formes fixées à 26 et à 21 % dans les formes évolutives, le fer extra-érythroblastique suit une évolution inverse et se montre d'autant plus abondant que le processus inflammatoire est plus intense.

D'autre part, tandis que, comme nous l'avons vu, il existe souvent un certain décalage entre les manifestations anémiques et les processus inflammatoires, les troubles du métabolisme du fer qui sont plus précoces paraissent suivre de beaucoup plus près la courbe évolutive de la P. C. R.

— Dans le R. A. A., Mouriquand a montré que toute poussée évolutive perturbe le métabolisme du fer bien avant d'entraîner une anémie.

— Dans la P. C. R. on peut également noter lors d'une reprise inflammatoire une chute rapide de la sidérémie et des anomalies de la répartition du fer médullaire alors que le taux des globules rouges est encore sensiblement normal.

## *2° Relations avec l'ancienneté de la maladie.*

Pas plus que l'anémie, les troubles du métabolisme du fer ne nous ont semblé liés à l'ancienneté de la P. C. R. En effet, si au cours d'une poussée inflammatoire, l'élément durée peut intervenir, il est bien évident qu'il perd toute influence dans les formes fixées et dans les périodes de stabilisation.

## CHAPITRE V

### ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE

Ainsi la P. C. R. est-elle capable de comporter d'une part des troubles du métabolisme martial, d'autre part une anémie. Nous allons maintenant voir quelle interprétation pathogénique nous pouvons tenter de donner de ces deux phénomènes et examiner les liens éventuels qui les unissent.

#### A. — Interprétation des troubles du métabolisme martial.

Avant d'étudier le mécanisme responsable des perturbations du cycle du fer dans la P. C. R., nous voudrions brièvement rappeler les principales étapes de ce métabolisme.

##### 1. — RAPPEL DU MÉTABOLISME NORMAL DU FER.

D'où provient le fer utilisé par l'organisme pour la formation de l'hémoglobine ? Que devient-il une fois entré dans le circuit d'utilisation ? Est-il directement employé par la moelle ? Peut-il entreprendre une route plus longue, avec passage temporaire dans certains organes de réserve ? Quelles sont ses modalités d'utilisation par la moelle ? Tels sont les différents points que nous envisagerons successivement.

##### a) *Origine et absorption.*

Le fer de l'économie provient de deux sources distinctes : l'hémolyse des globules rouges sénescents, dont le fer récupéré sert à la formation de nouvelles hématies et l'apport alimentaire.

— L'HÉMOLYSE.

Après 120 jours de vie normale, le globule rouge est détruit. L'hémoglobine est dissociée : la globine suit les étapes du catabolisme protidique ; la porphyrine est excrétée sous forme de pigments biliaires. Le fer, enfin, libéré de l'hème par les cellules des organes hémolysants se trouve alors inclus dans leur cytoplasme sous forme de ferritine ou d'hémosidérine, et dans les conditions normales, il est restitué ensuite au secteur plasmatique. Il parvient enfin à la moelle osseuse pour y participer à la synthèse de l'hémoglobine.

Où se produit cette hémolyse ?

Classiquement dans la rate. Pourtant la splénectomie n'augmente pas la durée de vie des globules rouges normaux (Schapira). Aussi admet-on actuellement que la fonction hémolytique n'est pas l'apanage de la rate et est dévolue à l'ensemble du système réticulo-endothélial. La moelle participe donc, elle aussi, à l'hémolyse et Bessis et Breton-Gorius ont observé au microscope électronique des aspects de destruction du globule rouge par ses cellules réticulaires. En outre, Miescher a montré que ces mêmes cellules médullaires peuvent hémolyser des hématies marquées au Chrome 51. D'après lui, si l'hémolyse s'effectue physiologiquement dans tous les éléments du S. R. E., la rate serait plus spécialement adaptée à la destruction des hématies malades et non viables.

Quoi qu'il en soit ce fer de récupération constitue un apport capital puisque chaque jour, 30 milligrammes de métal sont ainsi libérés et livrés au secteur circulatoire à partir des hématies détruites, ce qui représente le 1/100 du fer hémoglobinique total.

— L'APPORT ALIMENTAIRE est infiniment plus faible.

En effet, 10 à 20 milligrammes de fer sont quotidiennement ingérés lors d'un régime normal : une petite partie passe la barrière digestive (1 milligramme environ), le reste étant rejeté par les excréta.

L'absorption du métal est liée d'abord à sa nature chimique : seul le fer minéral est assimilable, le fer végétal n'est absorbé que partiellement (50 %). Quant au fer d'origine

animale, il est à peine utilisé. De plus, la quantité de fer absorbée dépend de l'état anatomique de l'appareil digestif et de son fonctionnement.

Le fer alimentaire est libéré des protéines auxquelles il est lié, puis ionisé et réduit à l'état ferreux, seule forme absorbable (Fontes et Thivolle, Moore, Hahn).

Cette ionisation s'effectue au niveau de l'estomac, grâce à l'acide chlorhydrique (Reimann, Fritsch) et aux acides organiques gastriques, grâce aussi à la pepsine qui favorise la dégradation des protéines, et peut-être enfin à d'autres corps réducteurs (acide ascorbique notamment). Cette ionisation peut être complétée sous l'influence des ferments intestinaux (Reimann, Fritsch) et des ferments biliaires (Heilmeyer).

Une fois ionisé, le fer est absorbé dans le duodénum et la partie haute du jéjunum, comme le montrent les colorations au Bleu de Prusse après ingestion de fer ou les autoradiographies après administration de fer radio-actif (Endicott). Mais l'absorption serait aussi possible dans l'estomac (Vahlquist), dans le jéjunum (Arrowsmith, Minnich), dans le colon (Stewart, Yuile).

Les granulations de fer s'accumulent dans la partie apicale des cellules duodénales (Mouriquand), puis traversent la partie centrale de ces cellules en contact étroit avec le chondriome qui les transformerait alors en fine poussière. Pendant cette traversée, le fer, parvenu au pôle apical de la cellule intestinale sous forme d'hémosidérine, se retrouve au pôle opposé à l'état de ferritine.

Quoi qu'il en soit, les poussières de métal se dirigent alors vers les cellules histiocytaïres de l'axe conjonctif de la villosité, puis atteignent les cellules endothéliales des capillaires sanguins et gagnent enfin le sang. En pratique, l'absorption ne se fait pas par le chylifère central (Moore, Neander et Vahlquist, Mouriquand).

On a longtemps pensé que c'était le degré de saturation de la sidérophiline qui réglait le passage du fer à travers la paroi digestive (Lintzel, Heilmeyer, Plötner, Hemmeler) ; en effet, après poursuite prolongée d'un régime riche en fer, en vue de saturer les possibilités de l'organisme, la flèche d'hypersidérémie obtenue après ingestion d'une quantité connue de fer ordinaire ou de fer marqué est inférieure à la normale, traduisant une absorption diminuée.

On avait alors supposé que le métal absorbé se combinait à l'apoferritine des cellules intestinales (qui se saturait ainsi progressivement en ferritine), puis qu'au pôle opposé de la cellule, il se libérait sous forme d'ions ferreux libres, tandis que se reconstituait l'apoferritine (Granick, Dubach, Callender, Moore).

En fait le mécanisme d'absorption reste encore inconnu : la quantité de fer absorbée est indépendante du taux de la sidérémie (Hahn) et l'on admet plus volontiers aujourd'hui, l'intervention directe de processus cellulaires actifs, avec charge cellulaire primitive puis véritable excrétion dans le sang (Mouriquand). La vitamine C serait notamment indispensable à cette dernière phase et, dans le scorbut expérimental les cellules histiocytaïres, chargées en excès du fer absorbé, ne peuvent le rejeter dans les capillaires sanguins (Mouriquand).

Quel est l'apport de fer ainsi réalisé par l'alimentation ? Comme nous l'avons vu, cet apport quotidien est, dans les conditions physiologiques, de l'ordre du milligramme. Cependant, dans les états de carence martiale, prononcée l'absorption peut être augmentée et peut atteindre un niveau 10 fois supérieur (grossesse, croissance, spoliations sanguines).

— L'on conçoit donc l'importance relative des deux sources de fer de l'organisme humain.

L'hémolyse récupère, chaque jour, 30 milligrammes de fer aux dépens des hématies détruites et dans le même temps l'alimentation fournit aux besoins de l'hémoglobinogénèse, un milligramme seulement du métal.

Le fer décrit donc dans l'organisme un cycle fermé : les globules rouges nouveaux se formant avec le fer libéré par les hématies hémolysées. L'alimentation vient se greffer sur ce cycle de réutilisation et compense les pertes de fer entraînées par l'excrétion du métal par l'intestin, la bile, et la desquamation des phanères et qui atteignent un milligramme par jour environ.

Enfin, le déficit martial entraîné chez la femme, par la menstruation, de l'ordre de 30 milligrammes par mois est compensé par une absorption de fer environ double de celle de l'homme.

On conçoit aussi que la récupération d'un stock de fer normal, après spoliation sanguine par exemple, soit très lente. En effet, la perte de fer ainsi produite ne peut alors être compensée que par l'apport alimentaire et bien que ce dernier puisse être augmenté dans de telles circonstances, il ne peut restaurer que difficilement une masse ferrique physiologique.

b) *Etape sanguine.*

Que devient le fer une fois entré dans le sang ?

— D'où qu'il vienne (alimentation, hémolyse) il va être acheminé vers les organes d'utilisation ou de réserve. Une exception doit être faite cependant pour le fer provenant des hématies détruites in situ dans la moelle, qui parvenu sur les lieux mêmes de l'hémoglobinogénèse semble bien pouvoir être utilisé par les cellules érythroformatrices sans passer par l'étape plasmatiche, comme nous le verrons plus loin.

Dans le plasma, le fer est lié principalement à la sidérophiline, bêtaglobuline, qui le fixe normalement à 30 ou 40 % de sa capacité de saturation et qui sert d'intermédiaire dans les échanges entre le sang et les tissus. Ce rôle de vecteur du métal a été démontré in vitro (Jandl) : au-delà d'une saturation de 60 %, la sidérophiline abandonne le fer qu'elle transporte au milieu ambiant. Elle le capte, au contraire, lorsque son coefficient de saturation est inférieur à 20 %. Enfin, on admet qu'elle est capable de recueillir le métal et de le livrer sans traverser elle-même la barrière vasculaire (Flexner, Vosburgh, Cowie, Laurell). Certes, le fer peut également se trouver dans le sang sous d'autres formes (libre dans le plasma, combiné au fibrinogène), mais la sidérophiline en fixe de toutes manières la majeure partie.

Le taux du fer sérique oscille dans des limites physiologiques assez larges : 110 gamma en moyenne avec de légères variations suivant le sexe (130  $\pm$  60 gamma chez l'homme et 115  $\pm$  50 gamma chez la femme). Mais ce taux subit aussi de faibles fluctuations dans le nyctémère (Hamilton, Hemmeler, Schäfer) et la sidérémie plus élevée le matin, baisse dans la journée lors du travail musculaire et augmente pendant le sommeil.

Une fois dans le sang, le fer, véhiculé par la sidérophiline, peut se rendre directement à la moelle osseuse où il sera

utilisé. Mais s'il se trouve en excès, il pourra être stocké dans certains organes de réserve, s'y entreposer momentanément et être ensuite restitué au plasma qui l'acheminera alors vers la moelle au fur et à mesure des besoins médullaires. Noyes, Bothwell et Finch, Kuhns, ont mis en évidence cette double destinée du fer plasmatique chez l'individu sain : de petites doses de fer sont complètement utilisées pour la formation d'une nouvelle hémoglobine, des doses plus importantes, au contraire, ne sont pas captées en totalité par la moelle et la moitié du fer est alors retenue dans les organes de réserve et en particulier dans le S. R. E.

Chez l'homme, le foie constitue l'organe de réserve le plus important (100 milligrammes de tissu hépatique frais contiennent dans les conditions physiologiques 23 milligrammes de métal). Le tissu splénique est aussi riche en fer que le tissu hépatique, mais la rate, étant donné son poids inférieur, constitue évidemment une réserve martiale moins importante. Toutefois, elle serait plus apte à restituer au circuit sanguin le fer qu'elle contient. Enfin une réserve notable du métal se situe dans les cellules réticulaires de la moelle osseuse, aux portes de l'érythroblaste.

Dans ces réserves, le fer se trouve sous la forme de ferritine ou d'hémosidérine. L'hémosidérine est une forme de dépôt plus inerte que la ferritine et est colorable par le Bleu de Prusse. Par contre, la ferritine ne peut être mise ainsi en évidence, sauf si elle est en quantité importante (Finch, Sundberg). Sa présence peut être décelée, avec de grandes difficultés, par chromatographie, plus facilement au microscope électronique qui l'objective sous sa forme moléculaire très caractéristique. Le passage de la ferritine à l'hémosidérine et de l'hémosidérine à la ferritine reste encore inconnu.

### c) *Utilisation médullaire.*

— Le fer, lié à la sidérophiline, qu'il provienne de l'alimentation ou de l'hémolyse, qu'il soit passé ou non par les organes de réserve, arrive à la moelle pour y être incorporé à la molécule d'hémoglobine.

Pour certains, le fer apporté par la sidérophiline traverse la membrane de l'érythroblaste, qui l'utilise ainsi directement. En effet, dans les premières heures qui suivent l'injection de

fer radio-actif, les érythroblastes médullaires contiennent des grains radio-actifs alors que les cellules réticulaires n'en présentent que 24 heures après (Najean). De plus, in vitro, le fer de la sidérophiline peut être directement utilisé par des globules rouges immatures, et incorporé à l'hème (Jandl, Gajdos, Jensen, Ashenbrucker, Cartwright et Wintrobe) et de tels globules rouges immatures peuvent même prélever le fer d'une solution (Walsh, Fluharty, Finch). En revanche, des hématies parvenues à maturité ne peuvent effectuer aucune de ces opérations (Hahn, Bale, Ross, Whipple, Gibson, Peacock, Irvine Good, Kip, Finch). D'autres auteurs, au contraire, admettent que le fer lié à la sidérophiline doit passer par la cellule réticulaire qui le transforme, pour être cédé à l'érythroblaste.

— Mais, on pense actuellement qu'il n'est pas nécessaire que le métal soit véhiculé par la sidérophiline pour parvenir à l'érythroblaste. En effet, les cellules réticulaires sont capables de détruire les hématies sénescents en les phagocytant : on voit apparaître, autour des fragments de l'hématie digérée une grande quantité de petites granulations ferrugineuses, au sein même de la cellule réticulaire qui, au microscope électronique, ont l'aspect caractéristique de molécules de ferritine faciles à identifier, avec quatre atomes de fer fixés sur un octaèdre de 50 Angströms de côté (Bessis et Breton-Gorius) et qui seront ensuite directement cédées à l'érythroblaste. Ce passage direct du fer, de la cellule réticulaire à l'érythroblaste peut être observé, au microscope optique, dans certaines conditions pathologiques (Mouriquand), mais peut être objectivé physiologiquement au microscope électronique (Policard, Bessis et Breton-Gorius).

— Ce phénomène auquel Bessis a donné le nom de « rhophéocytose », se déroule de la façon suivante : les molécules de fer gagnent la périphérie de la cellule réticulaire, puis adhèrent à la membrane de l'érythroblaste. La zone d'adhérence s'invagine alors à son intérieur et les particules de fer y demeurent incluses dans une vacuole. La membrane de cette dernière s'évanouit, « le liquide qu'elle contient est absorbé et disparaît et la ferritine se trouve incorporée dans la matrice cytoplasmique fondamentale de l'érythroblaste ».

— Quel que soit leur mode de pénétration dans l'érythroblaste, les molécules de ferritine sont captées par le chondriome cellulaire et se disposent entre les crêtes des mitochondries (elles sont alors visibles au microscope électronique). La ferritine est ensuite transformée en particules très denses, mais beaucoup plus fines puis est libérée en « micelles ferrugineuses ». Les mitochondries s'estompent, les micelles se répandent dans le cytoplasme de l'érythroblaste où elles participent à la synthèse de l'hémoglobine.

Ainsi le métabolisme du fer comporte plusieurs étapes : digestive, plasmatique, médullaire ; que l'une d'entre elles vienne à être troublée et des perturbations pourront naître qui retentiront sur l'hémoglobinoïèse et pourront donner naissance à une anémie hypochrome.

Voyons maintenant comment, à l'aide des connaissances précédentes, peut être tentée une approche pathogénique du rôle du métabolisme martial constaté au cours de la P. C. R.

## 2. — ETAT DE L'ABSORPTION DU FER DANS LA P. C. R.

Des perturbations de l'absorption digestive peuvent-elles expliquer entièrement ou au moins en partie les troubles du métabolisme du fer constatés dans la P. C. R. ?

### a) *Moyens d'étude.*

Différentes méthodes ont été utilisées successivement dans l'étude de l'absorption du fer alimentaire. De plus en plus perfectionnées, elles ont apporté des résultats de plus en plus précis et autorisent, à l'heure actuelle, à avoir sur ce point des appréciations plus exactes et plus satisfaisantes.

La plus ancienne et la plus grossière est la méthode des bilans, qui permettait de connaître la quantité de fer absorbée dans le sang en calculant la différence entre fer ingéré et fer excrété.

Cette méthode des bilans a été perfectionnée en clinique par le dosage de l'élévation de la sidérémie après ingestion d'une certaine quantité de fer : c'est l'hypersidérémie provoquée, introduite dans l'étude des anémies infectieuses par Thoenes et Aschaffenburg en 1934. Mais lors de cette épreuve, dans l'augmentation de la sidérémie, interviennent des facteurs dont

il faut tenir compte et qui risquent de fausser l'interprétation des résultats : à côté de l'absorption digestive du métal qui tend à augmenter la sidérémie, entrent en ligne de compte le transport plasmatique du fer qui l'augmente ou qui la diminue selon la plus ou moins bonne fixation du fer sur la sidérophiline, et la décharge du métal plasmatique dans les tissus (moelle et organes de réserve) qui tend à la diminuer.

Ainsi une forte augmentation de la sidérémie correspond toujours à une importante absorption de fer, tandis qu'une courbe plate peut relever d'une absence ou d'une réduction de l'absorption digestive, d'un blocage du fer dans la muqueuse intestinale, ou encore d'une fuite rapide et marquée du métal hors du plasma.

Aussi cette épreuve d'hypersidérémie provoquée après administration orale, revêt-elle toute sa valeur quand on la complète par l'étude de la sidérémie après injection intra-veineuse de fer, mais celle-ci est de réalisation plus délicate car elle n'est pas exempte de danger. On peut reprocher à l'hypersidérémie provoquée de troubler les conditions normales de l'absorption digestive du fer par l'apport massif de métal qu'elle réalise, mais elle donne néanmoins des indications intéressantes et s'avère de réalisation pratique facile.

On obtient ainsi une courbe qui, normalement comporte une flèche extrêmement nette de deux à quatre heures après la prise du métal, traduisant une augmentation de l'ordre habituellement de 100  $\gamma$  et plus par rapport au chiffre de base. La sidérémie décrit ensuite un tracé descendant et revient à la normale en six à huit heures environ.

La méthode d'hypersidérémie provoquée par ingestion de métal ordinaire, a été encore perfectionnée par l'emploi du fer radio-actif. Celui-ci peut être donné à des doses équivalentes à celles préconisées dans l'épreuve précédente et l'on évalue ensuite la flèche de radio-activité du plasma. Mais une technique plus précise consiste à utiliser du radiofer à doses traceuses (Hahn, Bale, Greenberg) qui ne réalise pas de surcharge ferrique brutale et ne trouble pas les conditions d'absorption digestive du métal, car elle se rapproche de très près des conditions physiologiques normales. Après ingestion de petites quantités de métal marqué, on peut calculer soit la radio-activité plasmatique en un temps donné ou la radio-activité apparue dans les

globules rouges au bout d'un certain temps, soit doser plus simplement la radio-activité totale ayant pénétré dans l'organisme.

Cette méthode, bien que très précise et compatible avec une absorption physiologique, est pourtant difficilement utilisable à une grande échelle.

#### b) *Résultats.*

Hypersidérémie provoquée et épreuves au radiofer ont été utilisées pour rechercher l'existence d'un trouble de l'absorption digestive du fer dans la P.C.R. et en évaluer l'importance.

##### — *Hypersidérémie provoquée standard.*

Chez ses malades, Nilson, en 1948, constate après ingestion de 500 mg de fer ferreux, une élévation de la sidérémie à un niveau bien inférieur à celui atteint dans ces conditions par le sujet sain, un retour au taux initial dans un temps anormalement bref et une hyposidérémie secondaire, comme si la charge en fer déclenchait une fuite du métal hors du plasma. Il retient également l'existence d'un certain parallélisme entre les perturbations de la courbe d'hypersidérémie et l'intensité des phénomènes inflammatoires de la maladie.

Par contre, Sinclair et Duthie, employant la même méthode, pensent que l'absorption du fer s'effectue normalement dans la P.C.R.

Enfin, plus récemment, Roy, Alexander et Duthie reprennent l'étude de ce problème et concluent que, s'il existe un trouble de l'absorption du métal dans la maladie, il est minime : en donnant à leurs sujets un à deux grammes de sulfate ferrique par voie buccale, ils observent une augmentation de 102 gamma en moyenne (comprise entre 42 et 202  $\gamma$ ) alors que dans un lot témoin, l'augmentation est de 110 gamma (chiffres extrêmes : 72 et 185  $\gamma$ ).

##### — *Absorption du radiofer.*

Certains auteurs se sont adressés au fer radio-actif pour étudier l'absorption digestive du métal dans la P.C.R. mais leurs conclusions sont divergentes. Jeffrey et Freundlich notent que l'absorption du fer est accrue dans la maladie. D'après eux la quantité de fer absorbé après ingestion importante de métal

marqué (15,5 % dans la P.C.R., 5,5 % dans le lot témoin) serait inversement proportionnelle à la V.S. et aux taux d'hémoglobine. Par contre, après ingestion minime mais répétée, la quantité de fer absorbé (21,7 % dans la P.C.R., 15,5 % dans le lot témoin) serait sous la dépendance de la durée d'évolution de la maladie, mais n'aurait aucune relation avec la V.S. et le taux d'hémoglobine.

| N°Obs. | Evolutivité | 0 H. | $\frac{1}{2}$ H. | I H. | I $\frac{1}{2}$ H | 2 H. | 4 H. | 6 H. | 8 H. | 10 H. | 24 H. |
|--------|-------------|------|------------------|------|-------------------|------|------|------|------|-------|-------|
| II6    | ++          | 90   |                  |      |                   | I09  | I20  | I09  | 98   | 77    | II4   |
| 84     | +           | 7I   |                  |      |                   | I05  | 7I   | 49   | 45   | 47    | 52    |
| II8    | +           | 69   |                  |      |                   | I03  | 77   | 63   | 42   | 3I    | 54    |
| I09    | +           | 67   |                  |      |                   | 88   | 52   | 52   | 4I   | 40    | 49    |
| I06    | +           | 35   |                  |      |                   | 42   | 47   | 47   | 42   | 37    | 37    |
| 90     | +           | 3I   |                  |      |                   | 86   | 88   | 35   | 27   | 37    | 42    |
| 95     | +           | 79   | I20              | I3I  | I44               | I42  | I42  |      |      |       | 8I    |
| 3I     | +           | 3I   | 65               | 65   | 67                | 75   | 56   |      |      |       | 27    |
| 7      | +           | 56   | 60               | 56   | 58                | 65   | 52   |      |      |       | 56    |
| 39     | +           | 67   | I09              | II2  | I59               | I65  | II4  |      |      |       | 70    |
| I7     | ++          | 37   | 54               | 52   | 40                | 45   | 35   |      |      |       | 45    |

TABLEAU n° XI

Evolution de la sidérémie (gamma %) au cours de l'épreuve d'hypersidérémie provoquée dans 11 cas de P.C.R.

A l'inverse, Hagedorn, pense que l'absorption du métal est diminuée et c'est à cette conclusion en particulier qu'arri-vent Bowie dans 9 cas sur 10 et Weinstein dans la totalité de ses observations.

Pour notre part, nous avons étudié la sidérémie après absorption orale de 6 comprimés de gluconate ferreux en une seule prise, soit 132 mg de fer bivalent chez 11 de nos malades, correspondant à des formes en pleine évolution.

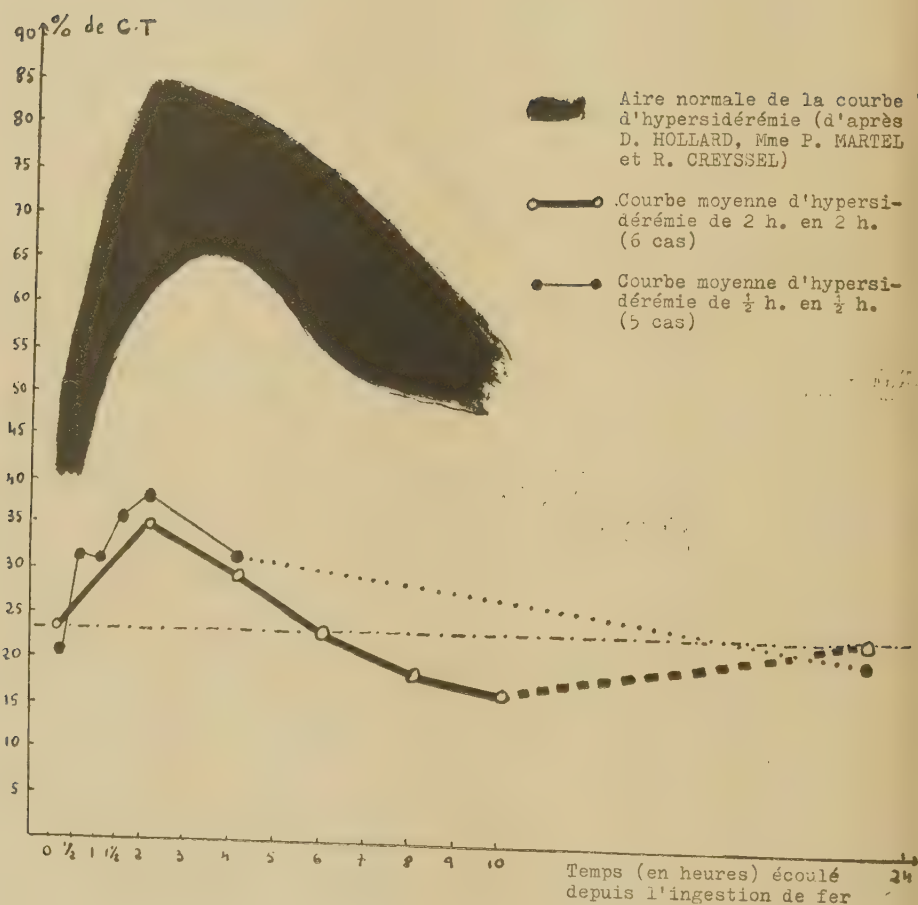


FIGURE n° 5.

Courbe d'hypersidérémie provoquée après ingestion de 132 mmg de fer bivalent dans 11 cas de P.C.R.

(Pour donner aux résultats une expression graphique acceptable, les valeurs de la sidérémie aux différents temps de prélèvement ont été exprimées non pas en valeur absolue ( $\gamma$  %) mais en pour cent de la capacité totale de la fixation du sérum du sujet déterminée sur le prélèvement témoin précédant l'ingestion de fer.)

— Nous avons mesuré la sidérémie à jeun, avant la prise du métal, puis à intervalles réguliers au cours des heures suivantes : dans 6 cas, l'étude a été réalisée de 2 heures en 2 heures pendant les 10 premières heures avec un contrôle à la 24<sup>e</sup> heure. Dans les 5 autres cas, elle a été effectuée de demi-heure en demi-heure pendant les 2 premières heures, avec un contrôle à la 4<sup>e</sup> heure et à la 24<sup>e</sup> heure.

— Dans l'ensemble des observations (cf. figure n° 5 et tableau n° XI) la flèche d'hypersidérémie se situe à la 2<sup>e</sup> heure (9 fois sur 11). Dans 2 cas à la 4<sup>e</sup> heure. Ceci est tout à fait normal puisque l'on admet généralement que c'est entre la 2<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> heure que la sidérémie atteint son taux maxima.

— En revanche, la *flèche d'hypersidérémie a toujours été de faible amplitude*. En effet, si l'on met à part une observation où elle atteignait 100 gamma et était donc normale, elle a toujours été comprise entre 10 et 60 gamma.

— Par ailleurs, l'étude de l'évolution ultérieure montre que *la sidérémie retombe à son taux initial assez rapidement*, habituellement en moins de 6 heures.

— Il existe, en outre, dans la plupart des cas (8 fois sur 11) une *hyposidérémie secondaire* : parmi ces 8 observations en effet, 4 présentent une chute de la sidérémie généralement maxima à la 10<sup>e</sup> heure, à des taux inférieurs d'environ 20 à 30 gamma à la sidérémie de base ; dans les 4 autres cas cette chute de la sidérémie a été plus difficile à apprécier en raison de l'absence de dosage après la 4<sup>e</sup> heure, mais on peut noter cependant une hyposidérémie très modérée lors du dernier dosage.

— A la 24<sup>e</sup> heure, la sidérémie est dans 3 cas très légèrement supérieure au chiffre de base, dans 4 autres cas, elle lui est égale et dans les 4 derniers, elle atteint une valeur inférieure au taux d'origine.

— Il est difficile de retirer d'une expérience aussi courte, des conclusions bien précises sur le comportement de l'absorption intestinale du fer au cours de la P.C.R. et il aurait été intéressant de comparer, comme l'a fait Nilson, les courbes d'absorption réalisées dans les formes très évolutives, les formes

moyennes et les formes stabilisées. Malheureusement, comme nous l'avons signalé, la plupart de nos malades correspondaient à des formes d'évolutivité moyenne.

— Quoi qu'il en soit, à la première lecture, on penserait volontiers que ces courbes objectivent une mauvaise absorption digestive du fer : les flèches d'hypersidérémie étant dans l'ensemble nettement inférieures à la normale (cf. figure 5, page 58).

— En fait, si on analyse de façon plus fine le phénomène, on remarque un retour de la sidérémie à son taux de départ anormalement rapide et surtout une hyposidérémie secondaire tout à fait pathologique.

*Il est donc possible que l'absence d'élévation notable de la sidérémie après ingestion de fer procède en partie d'un léger trouble d'absorption, mais il y a certainement lieu de faire, dans l'interprétation de ce phénomène, une large part à la fuite rapide du métal hors du plasma.*

Ainsi, il apparaît que l'absorption digestive du fer n'est pas perturbée de façon très importante au cours de la P.C.R. et de toute façon il semble qu'en aucun cas un trouble de cette nature ne pourrait expliquer l'hyposidérémie rencontrée.

En effet, si un tel mécanisme devait intervenir, ses conséquences ne pourraient être ressenties qu'après un long délai car nous avons vu quelle faible part l'apport alimentaire représentait dans le cycle général du fer dans l'organisme. Or les perturbations du métabolisme martial que l'on rencontre dans les états inflammatoires, qu'il s'agisse de la P.C.R. ou du R.A.A., sont remarquablement précoces. Un trouble de l'absorption digestive ne saurait donc en être responsable.

D'autre part, malgré les incertitudes qui, on le voit, demeurent encore en ce qui concerne l'état exact de l'absorption intestinale du fer dans la P.C.R., il est intéressant de comparer l'ensemble de ces données à celles des autres anémies hypochromes, hyposidérémiques.

— Dans le cas le plus fréquent où une spoliation sanguine est en cause, la courbe d'hypersidérémie par voie orale est en effet extrêmement différente de celle rencontrée dans la P.C.R. ; la flèche d'hypersidérémie est très élevée avec un retour très lent du fer sérique à la normale.

— Ce n'est guère que dans les infections et plus particulièrement dans les états infectieux chroniques que l'on rencontre une anémie hypochrome hyposidérémique assortie de modifications comparables de la courbe d'hypersidérémie. En effet, Sturgis, Gübler, Cartwright, Wintrobe et bien d'autres auteurs notent un aplatissement de la courbe qui est généralement interprété beaucoup plus comme la conséquence d'une fuite rapide du fer hors du plasma que comme le résultat d'un défaut d'absorption qui demeure très problématique.

— Dès l'étude de l'absorption digestive du fer, nous voyons donc naître entre les anémies inflammatoires dont celle de la P.C.R. est l'une des plus représentatives et les anémies infectieuses, des liens de parenté qui ne feront que se confirmer aux étapes suivantes.

### 3. — COMPORTEMENT DU FER PLASMATIQUE DANS LA P.C.R.

Deux composantes essentielles du cycle du fer commandent le taux de la sidérémie : l'apport du métal au sang circulant et son départ hors du plasma. Que le premier soit diminué ou que le second s'exagère et l'hyposidérémie apparaît.

Comment expliquer dans ces conditions l'hyposidérémie constatée au cours de la P.C.R. ?

— Existe-t-il une fuite trop rapide du fer plasmatique dans les tissus ?

— S'agit-il, au contraire, d'une carence d'apport du métal qui, en l'absence d'une altération évidente de l'absorption, ne pourrait a priori résider que dans une diminution de l'apport du fer provenant de l'hémolyse ?

— Tels sont les deux problèmes que nous tenterons successivement de résoudre. Nous chercherons ensuite à comprendre le mécanisme de ces deux phénomènes qui perturbent le taux de la sidérémie : sont-ils liés à un trouble de la fonction sidéropexique de la sidérophiline qui fixe mal le fer provenant de l'alimentation et de l'hémolyse ou qui le cède trop facilement aux organes de réserve au détriment de la moelle ? Ne s'agit-il pas plutôt d'une affinité particulière des tissus pour le métal secondaire à l'inflammation ?

a) *La fuite du fer plasmatique.*

Existe-t-il une fuite anormale du fer plasmatique dans les tissus au cours de la P.C.R. ?

— *Moyens d'étude.*

Deux méthodes permettent de mesurer une éventuelle fuite du fer hors du plasma : l'hypersidérémie provoquée par injection intra-veineuse de fer ordinaire et l'étude du métabolisme du fer radio-actif.

Par l'épreuve d'hypersidérémie provoquée, on tente de mesurer la vitesse de disparition du fer plasmatique après avoir provoqué artificiellement une flèche d'hypersidérémie par injection intra-veineuse de sels de fer. Normalement l'introduction d'une quantité connue de métal dans le secteur circulant entraîne immédiatement une montée brutale de la sidérémie dont le taux persiste élevé pendant au moins 3 heures et revient à son niveau antérieur en 8 à 9 heures. Malgré les précieux renseignements que cette épreuve apporte, elle n'est pas exempte de dangers, inhérents à l'injection intra-veineuse du métal. De plus, un apport brutal et massif de fer peut perturber les conditions de sa résorption.

Beaucoup plus physiologique est l'étude du métabolisme du fer radio-actif : après injection intra-veineuse d'une certaine quantité de métal marqué, on calcule son temps de disparition du plasma (en pratique et pour des raisons techniques on évalue le demi-temps de disparition). On peut aussi par cette méthode mesurer le turn-over du fer plasmatique (ou quantité de fer ayant migré hors du plasma, calculée en milligrammes par kilo de poids et par 24 heures).

— *Résultats.*

Certains auteurs ont utilisé l'épreuve d'hypersidérémie provoquée, d'autres ont employé le radio-fer ; mais tous arrivent à la conclusion d'une fuite rapide du fer hors du plasma au cours de la P.C.R.

Nilson, en 1948, note qu'après injection intra-veineuse d'une quantité connue du métal, la flèche d'hypersidérémie obtenue est à la fois moins élevée que chez le sujet sain et moins prolongée : deux heures après le début de l'épreuve, la sidérémie retombe rapidement au taux initial. Avec la même méthode,

Roy, Alexander et Duthie observent également un pic d'hypersidérémie beaucoup moins prononcé que dans les cas normaux et une partie descendante de la courbe plus rapide. En effet, chez le sujet normal, le fer injecté est encore présent dans le plasma au-delà de la 72<sup>e</sup> heure alors que dans la P.C.R. il a totalement disparu au bout de 24 heures. De plus, comme dans l'épreuve d'hypersidérémie provoquée par voie buccale, le fer plasmatique se trouve dans les heures suivantes à un niveau encore plus bas qu'avant l'injection.

Si l'hypersidérémie provoquée met en évidence un départ anormalement important et anormalement rapide du fer hors du plasma, il en est de même de l'épreuve au radio-fer.

Le demi-temps de disparition du fer radio-actif dans la P.C.R. est, en effet, beaucoup plus court que chez les sujets sains : 43 minutes pour Weinstein,  $1,01 \pm 0,32$  heure dans les cas de sexe féminin d'Ebaugh (contre  $1,88 \pm 0,38$  heure dans les cas normaux). En revanche, pour cet auteur, le demi-temps de disparition du fer marqué serait assez paradoxalement normal chez l'homme.

— Le turn-over du fer plasmatique est, pour sa part, diversement apprécié suivant les statistiques : normal pour Freireich et Hagedorn (entre 0,42 et 0,56 mg/kg/24 h.), il serait abaissé pour Bowie et au contraire très augmenté pour Weinstein.

Nous n'avons pu pratiquer chez nos malades ni hypersidérémie intra-veineuse, ni épreuve au radio-fer ; mais nous rangerions volontiers à l'avis général de ceux qui ont eu la possibilité de les effectuer et qui concluent que le fer disparaît très vite du plasma au cours de la P.C.R. : ceci expliquerait en effet l'allure aplatie de la courbe d'hypersidérémie par voie buccale, indépendamment de toute modification majeure de l'absorption intestinale.

— Mais cette fuite rapide hors du circuit plasmatique est-elle la cause unique de l'hyposidérémie observée dans la maladie ? S'il en était ainsi on pourrait se demander pourquoi ce manque de métal circulant n'est pas immédiatement et automatiquement compensé par un apport de fer venu des organes de réserve.

b) *La réduction de l'apport de fer au plasma.*

Existe-t-il alors une réduction des apports de fer au secteur plasmatique ? Une telle réduction de l'apport martial pourrait être le fait de 3 facteurs : trouble de l'absorption digestive du métal, réduction de l'apport du fer provenant de l'hémolyse, réduction de l'apport du fer provenant des organes de réserve qui stockeraient le métal qu'ils prélèvent dans le sang circulant sans le restituer au plasma en fonction des besoins.

— Nous avons précisé dans un chapitre précédent que l'absorption intestinale du fer n'était pas perturbée de façon notable dans la maladie et ne pouvait expliquer la carence martiale sanguine.

— La réduction de l'apport ferrique est-elle due alors à la diminution de la quantité de fer libéré chaque jour par l'hémolyse ?

- L'étude de la réutilisation du fer érythrocytaire a pu être effectuée par la méthode des globules rouges marqués au Fer 59 : après injection aux sujets testés, d'une certaine quantité connue d'hématies marquées, on suit les jours suivants la disparition de la radio-activité du sérum et l'augmentation de la radio-activité médullaire, au moyen d'un compteur à scintillations.

- Grâce à cette méthode, on a pu mettre en évidence une altération de l'utilisation par les éléments médullaires du fer de récupération érythrocytaire. En effet, si Weinstein admet que sa réutilisation est peu changée dans la P.C.R. (avec pourtant un certain retard par rapport aux sujets sains), Bowie la trouve nettement perturbée. La mauvaise utilisation du fer de récupération serait pour ces auteurs la conséquence d'une rétention du métal par les tissus qui l'ont libéré de l'hémoglobine à l'occasion de l'hémolyse et qui le restituent au plasma à une vitesse ralentie et en quantité très réduite.

— Enfin, par un mécanisme très voisin sinon similaire, le fer plasmatique qui fuit trop rapidement dans les tissus de réserve y est lui aussi anormalement retenu. Dans la P.C.R., les organes de réserve ont, en effet, une teneur en fer exagérée et l'injection de métal marqué montre que ce dernier gagne très vite ces tissus et y reste en partie bloqué. Cette rétention

tissulaire du fer contribue à entretenir l'hyposidérémie qui n'est plus corrigée de façon satisfaisante, malgré la richesse des réserves, du fait du blocage de ces dernières. Ainsi, il semble exister dans la P.C.R. une rétention tissulaire générale du fer de l'organisme qui explique certainement, en partie au moins, l'hyposidérémie constatée dans la maladie.

— Il apparaît que l'anémie de la P.C.R. se comporte très différemment de l'anémie sidéropénique consécutive aux spoliations sanguines, où la sidérémie après injection de fer intra-veineux s'élève beaucoup plus et met beaucoup plus longtemps à regagner son taux de base, lorsqu'elle ne lui demeure pas supérieure.

En revanche, ici encore, le trouble du métabolisme martial est tout à fait comparable à celui qui a été noté dans l'anémie infectieuse par de nombreux auteurs (Heilmeyer, Hemmeler, Greenberg, Vanotti et Delachaux, Tottermann, Cartwright et Wintrobe). On y retrouve en effet à la fois le départ accéléré du métal hors du plasma et la rétention anormale dans les tissu du fer de récupération érythrocytaire (Freireich, Miller, Emerson, Ross, Bush).

### *c) Les facteurs responsables.*

Un premier point est à préciser : l'hyposidérémie et la fuite rapide du fer hors du plasma ne sont absolument pas en rapport avec une exagération de l'excrétion du métal. En effet, Roy, Alexander et Duthie ont montré que les sujets atteints de P.C.R. éliminaient dans leurs urines moins de fer que les sujets sains ( $3,2 \pm 1,3$  gamma/heure dans la P.C.R.,  $6 \pm 1,2$  gamma/heure chez l'individu normal). Et les études similaires effectuées au cours des anémies infectieuses (Lintzel, Muller, Schafer, Dahl, Gupta et Kumar) ont prouvé que l'excrétion urinaire ou intestinale du métal y était sensiblement normale et ne pouvait en aucun cas rendre compte d'une hyposidérémie.

Pour expliquer cette fuite du fer plasmatique et cette avidité tissulaire pour le fer, deux mécanismes peuvent être a priori invoqués : un trouble de la fonction sidéropexique de la sidérophiline et une perturbation tissulaire liée à l'inflammation.

— *Les troubles de la fonction sidéropexique de la sidérophiline.*

En ce qui concerne la sidérophiline, nous avons vu que sa capacité de fixation paraissait abaissée dans la P.C.R. De fait, une pareille diminution a été retrouvée dans d'autres états inflammatoires par Freireich, Laurell, Drabkin, et témoignerait pour Schapira d'une diminution de la synthèse de la sidérophiline au profit de celle des gamma-globulines. Gubler, Cartwright, Wintrobe ont également noté une telle modification dans les anémies infectieuses et Kampschmidt a montré que la création d'un abcès à la térébenthine était suivi 24 heures plus tard d'une diminution de moitié de l'I.B.C.

Certains auteurs ont alors voulu voir dans les variations du pH et de l'équilibre protidique liées à l'état fébrile, les raisons de cette altération de la fixation du fer sur la sidérophiline.

On conçoit mal cependant que celle-ci puisse expliquer l'hyposidérémie, puisque nous l'avons vu, l'absorption digestive du fer paraît peu perturbée et que, surtout, l'injection intraveineuse de globulines des fractions 4 et 7 de Cohn qui la contiennent n'améliore pas le taux du fer sérique (Gubler, Cartwright et Wintrobe).

— *L'augmentation de la sidéropexie tissulaire.*

Comme nous l'indiquions plus haut, le contraste noté par de nombreux auteurs entre l'hyposidérémie et la relative richesse du Système Réticulo-Endothélial en fer, conduit à invoquer au cours de l'anémie de la P.C.R. une *séquestration tissulaire du métal*. Celle-ci paraît témoigner d'une avidité pathologique du tissu pour le fer à l'occasion de l'inflammation. Ce fait a été bien mis en évidence par Koelle qui note une surcharge ferrique anormale du S.R.E. au cours de la maladie et nous avons montré plus haut comment l'étude des étalements médullaires après coloration par le Bleu de Prusse nous avait permis de retrouver d'importants dépôts de fer dans les cellules réticulaires de la moelle osseuse. Certes, Gardner et Roy, dans une étude récente, n'observent pas d'hypersidérose tissulaire dans les ganglions, le foie, la rate, le poumon et la surrénale des sujets atteints de P.C.R. ; mais un certain nombre de leurs malades présentait des troubles associés tels que : tumeurs malignes, affections digestives parfois hémorragiques, etc. On

peut se demander s'il ne faut pas voir dans ces circonstances particulières une raison à cette note discordante.

Ici encore, l'étude du comportement du fer au cours de l'infection expérimentale ou spontanée offre des constatations parfaitement comparables. Heilmeyer signale une augmentation de la teneur en fer du S.R.E. au cours de l'infection et va même jusqu'à attribuer à ce fait un rôle antitoxique au métal. Hemmeler, Vanotti, Delachaux notent également une accumulation exagérée de fer dans les tissus de réserve après injections répétées chez des sujets infectés. D'autres auteurs (Greenberg, Gross, Sandberg, Schafer, Schapira) montrent à l'aide du radiofer la fixation rapide du métal dans les organes de réserve, le foie, la rate et la moelle osseuse au cours de l'infection. Enfin, l'étude des substances inhibitrices du S.R.E. a permis d'apporter une élégante démonstration du rôle de cette sidéropexie tissulaire dans la genèse de l'hyposidérémie des maladies infectieuses puisque Cartwright et Wintrobe ont réussi à empêcher l'apparition de l'hyposidérémie au cours de l'infection expérimentale à l'aide du « thorium colloïdal dioxid » tandis que Gupta et Kumar obtenaient les mêmes résultats avec le Bleu Evans.

Ainsi de très nombreux arguments permettent de penser que la cause majeure de l'hyposidérémie rencontrée au cours de la P.C.R. comme au cours des autres états inflammatoires et de l'infection, est représentée par l'avidité particulière que manifestent dans ces conditions les tissus pour le fer. Peut-être d'ailleurs, la surcharge tissulaire ainsi réalisée constitue-t-elle un véritable moyen de défense pour l'organisme ? Peut-être, également, explique-t-elle dans une certaine mesure la diminution de l'I.B.C. constatée en pareils cas, car celle-ci ne se retrouve guère en pathologie que dans les surcharges ferriques tissulaires et tout particulièrement dans l'hémochromatose, comme MM. Croizat, Revol et Creyssel l'ont bien souligné dans la thèse de Gohlen.

Quant au *mécanisme exact de cette surcharge tissulaire*, il demeure problématique.

— Certains auteurs ont incriminé le rôle d'une *carence en vitamine C* : Rinehart, Abbasy, Windenbauer pensent, en effet, qu'une baisse de l'ascorbémie peut favoriser le départ du fer vers les tissus ; Ferstl note une augmentation de la sidérémie

au cours de la P.C.R. grâce à l'administration de vitamine C et suppose que celle-ci en transformant l'état chimique du fer le rend moins apte à être phagocyté et active sa libération à partir des organes de réserve.

- Enfin, Mouriquand, et Edel, étudiant le scorbut expérimental du cobaye constatent que l'absence de vitamine C rend impossible le passage du fer des cellules réticulaires de la moelle à l'érythroblaste.

- Nous avons, pour notre part, étudié le taux de l'acide ascorbique dans 19 cas (cf. figure n° 6, page 69). Nous l'avons trouvé très variable (compris entre 2,2 et 14,5 mg). La comparaison de l'ascorbémie et de la sidérémie ne nous a pas permis de mettre en évidence de relations extrêmement précises entre ces deux données, mais nous a montré que, d'une façon générale, les sidérémies supérieures à 80 gamma % correspondaient à des taux sensiblement normaux ou peu abaissés de vitamine C (au-dessus de 7 mg), tandis que les ascorbémies inférieures à 7 mg correspondaient toujours à des hyposidérémies plus ou moins marquées. Néanmoins chez certains malades, une discordance apparaissait entre les taux du fer sérique et de la vitamine C et dans plusieurs cas nous avons observé des sidérémies basses en l'absence de diminution significative du taux de l'acide ascorbique. Il nous est, comme on le voit, très difficile sur un aussi petit nombre de cas de prendre parti dans cette discussion et nous pensons que le problème du rôle éventuel d'une carence en vitamine C dans les troubles du métabolisme martial reste posé.

— On a également discuté une éventuelle *action des stéroïdes* à l'origine de la séquestration tissulaire du fer. Certains auteurs, en effet, avec Ferstl, Havermark, Nordenson, Hamilton, avaient attribué à la cortisone et à l'A.C.T.H. une action hyposidérémiante. Ebaugh, cependant, a pu montrer grâce à l'utilisation du fer radio-actif que les corticoïdes ralentissaient considérablement la fuite du métal vers les organes de réserve et corrigeaient le stockage tissulaire exagéré du fer. Cette dernière notion s'accorde bien avec les constatations de Mouriquand qui, au cours du rhumatisme articulaire aigu, note une amélioration rapide des anomalies de répartition du fer médullaire lors de la corticothérapie, avec libération du métal stocké dans les cellules réticulaires. Elle est égale-

ment très satisfaisante pour l'esprit dans la mesure où l'on comprendrait mal qu'une thérapeutique aussi active sur l'inflammation n'en corrige pas les conséquences hématologiques.

### 8 % Vitamine C et Fer Sérique

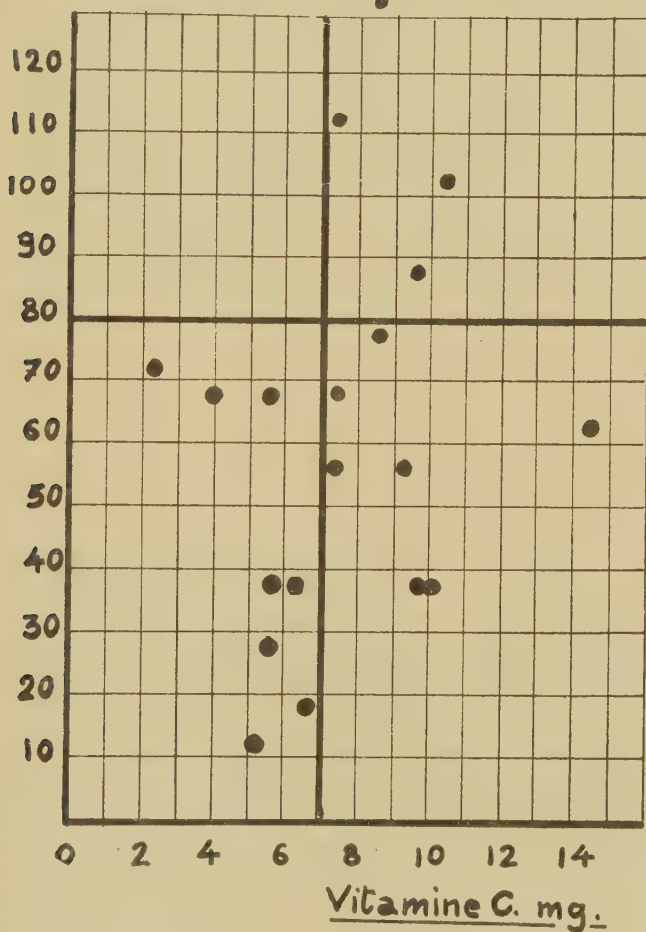


FIGURE n° 6

Etude comparative du taux de l'ascorbémie et du fer sérique dans 19 cas de P.C.R.

Ainsi l'hyposidérémie notée dans les formes évolutives de la P.C.R. est peut-être explicable en partie par une diminution de la fonction sidéropexique de la sidérophiline, mais semble dépendre avant tout d'une affinité particulière des tissus pour

*le fer au cours de l'inflammation, cette affinité étant responsable d'une fuite rapide du métal vers les tissus où il demeurera séquestré.*

#### 4. — COMPORTEMENT DU FER MÉDULLAIRE DANS LA P.C.R.

Plus intéressantes pour leurs éventuelles répercussions hématologiques, vont être les perturbations du métabolisme du fer à l'étape médullaire. On sait, en effet, que dans les conditions normales l'érythroblaste peut se ravitailler à deux sources principales : la sidérophiline qui lui livre le fer plasmatique et la cellule réticulaire nourricière qui lui fournit directement le métal par rhophéocytose. Cet apport de fer à l'érythroblaste permettra la synthèse de l'hémoglobine et sera révélé, comme nous l'avons vu, par l'existence de granulations ferriques intraprotoplasmiques présentes à partir du stade polychromatophile.

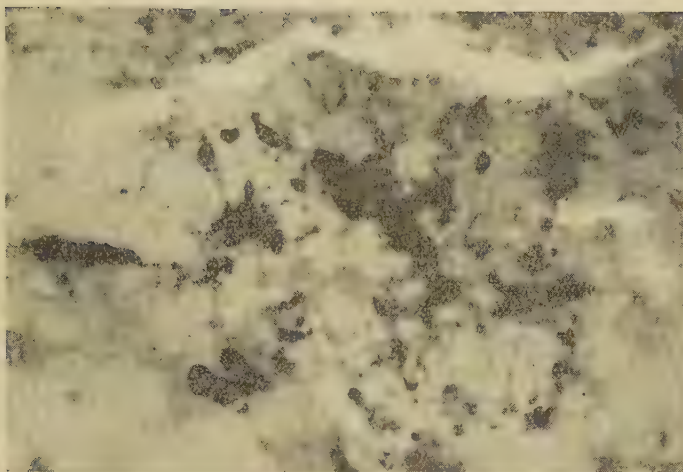
Comment le fer va-t-il se comporter au cours de la P.C.R. ? C'est ce que nous allons maintenant étudier en envisageant successivement le comportement au niveau de la moelle du fer d'origine sanguine lié à la sidérophiline et le comportement du fer de réserve emmagasiné dans les cellules réticulaires.

##### a) *Le fer lié à la sidérophiline.*

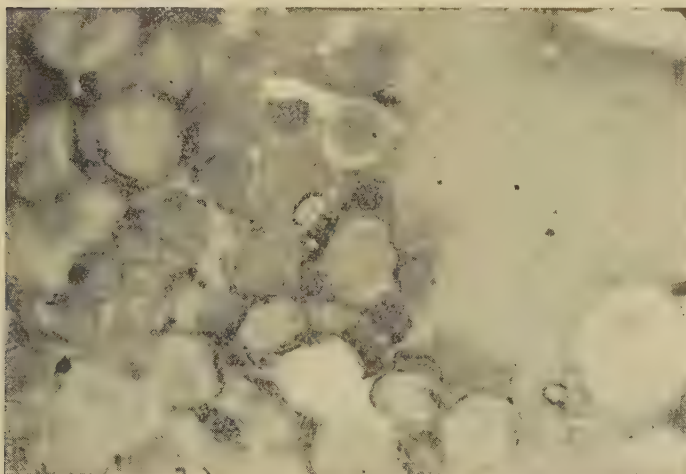
Les études comportant l'emploi du fer radio-actif ont permis de suivre la destinée médullaire du fer plasmatique.

Les travaux faisant appel au radio-fer administré par voie orale ont montré des résultats discordants : en effet, alors que Jeffrey, Freundlich, Bowie et Weinstein constatent une utilisation médullaire normale ou même légèrement augmentée du fer ingéré, Hagedorn observe une captation médullaire inférieure à la normale, qu'il attribue à un stockage dans le S.R.E. Il semble, en fait, que ces études utilisant des quantités relativement importantes ne sont peut-être pas au-dessus de toutes critiques.

Plus physiologiques sont les techniques qui font appel à l'administration de doses traceuses de fer lié à la sidérophiline ; Freireich, Ross, Bayles, Emerson, Finch, Ebaugh, Peterson et Bunim ont noté, dans ces conditions, une utilisation normale



Coupe d'un grain de moelle coloré au Bleu de Prusse dans un cas de P.C.R. où le fer extra-érythroblastique était particulièrement abondant (Collection Pr Agr. C. Mouriquand).



Etallement médullaire coloré au Bleu de Prusse, montrant l'existence de fer extra-érythroblastique sous forme de granulations beaucoup plus discrètes.

et parfois même accélérée du fer injecté, ce qui semble bien prouver que la moelle, au cours de la P.C.R., est à même d'utiliser normalement le fer sanguin lié à la sidérophiline.

Des constatations parfaitement similaires ont été faites par Cartwright et Wintrobe au cours des anémies infectieuses, ce qui établit une fois de plus l'identité des caractères des anémies inflammatoires et infectieuses.

b) *Le fer de réserve.*

Si le fer lié à la sidérophiline paraît se comporter de façon sensiblement normale au niveau de la moelle, nous allons voir qu'il n'en est pas de même du fer emmagasiné dans les cellules réticulaires.

Nous avons vu, grâce à l'étude des étalements médullaires colorés par la méthode de Perls, le contraste que réalisaient ces érythroblastes dépourvus de granulations ferriques avec les cellules réticulaires bourrées de fer les avoisinant. Ces images suggèrent la possibilité d'une véritable rétention du fer dans le S.R.E. médullaire comme au niveau des autres tissus, mais peuvent également faire discuter un trouble de réceptivité de l'érythroblaste dont la membrane se montrerait peu perméable au métal, ce qui rendrait compte de la situation volontiers juxta-érythroblastique de ce dernier.

On a pu incriminer, dans cette perturbation, une carence en acide ascorbique d'autant plus que, comme nous l'avons rappelé, des aspects identiques ont été rencontrés par Mouriquand dans le scorbut expérimental du cobaye, où l'administration de vitamine C amène une normalisation de la répartition du fer.

*Ainsi il semble bien que le fer lié à la sidérophiline demeure capable, dans la P.C.R., d'être utilisé par la moelle alors que le fer de réserve accumulé dans les cellules réticulaires participe à la séquestration générale du fer dans les tissus et demeure en grande partie inutilisable pour l'hématopoïèse.*

B. — **Interprétation pathogénique de l'anémie.**

L'anémie de la P.C.R. est définie, rappelons-le, par une diminution modérée du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine et une tendance microcytaire discrète.

S'agit-il, tout d'abord, d'une anémie véritable et non pas d'une simple hémodilution ? Doit-on la rattacher à une hémolyse ou à un ralentissement de l'activité médullaire ? Quelle est la responsabilité dans sa genèse d'une éventuelle carence en matériaux protidiques et surtout des troubles du métabolisme du fer que nous venons d'étudier ? Telles sont les différentes questions auxquelles nous allons maintenant tenter de répondre.

### 1. — *Rôle de l'hémodilution.*

Quelques auteurs ont incriminé à l'origine des modifications hématologiques de la P.C.R. un certain degré d'hémodilution (Robinson, Dixon, Hagedorn, Weinstein, Oka) ; tout en reconnaissant qu'il existe une anémie véritable, ils se demandent, en effet, si le taux n'en est pas majoré par une augmentation du volume plasmatique.

Celle-ci n'est cependant pas retrouvée par tous les auteurs et si Koelle note un certain degré d'hydrémie au cours des polyarthrites infantiles, Bowie admet que le volume plasmatique est normal dans la P.C.R. et Jeffrey qu'il est diminué.

Nous n'avons pas, pour notre part, étudié la masse sanguine chez nos malades mais nous pensons, comme la majorité des auteurs, qu'une hémodilution a peu de chances d'expliquer, tout au moins dans la plupart des cas, la diminution du chiffre globulaire rencontré dans la maladie et ne saurait aucunement rendre compte du caractère hypochrome et légèrement microcytaire de l'anémie.

### 2. — *Rôle de l'hémolyse.*

L'hypothèse d'une participation hémolytique dans la pathogénie de l'anémie de la P.C.R. a été maintes fois soulevée.

Rien cependant, dans ses caractères cliniques, n'évoque l'existence d'un hémolyse et les caractères chimiques ou cytologiques des syndromes hémolytiques n'y sont pas retrouvés. En effet, le taux de la bilirubine indirecte est normal (Nilson, Alexander, Jeffrey), l'urobiline fécale également (Alexander, Ebaugh, Watson, Jeffrey, Bowie) ; l'index hémolytique lui-même demeure dans les limites habituelles (Bowie) ; le taux des réticulocytes sanguins est également normal (Collins, Alexander, Ebaugh, Jeffrey) et il en est également de même des résistances globulaires (Collins, Alexander, Bowie). Rien donc ne

permet, si l'on se borne à pratiquer ces examens « standard », de soupçonner un processus hémolytique.

C'est, en fait, en se basant sur l'étude de la survie des globules rouges au cours de la P.C.R. que certains auteurs ont pu trouver des raisons pour avancer une telle hypothèse. Weinstein, Richmond, Roy, utilisant la technique du marquage des hématies par les isotopes, concluent à un raccourcissement de la durée de vie globulaire dans la P.C.R. Freireich, Ross, Bayles, Emerson, Finch observant un renouvellement plus rapide que normalement du fer globulaire, aboutissent aux mêmes conclusions. Ebaugh, Bowie, Hagedorn, Lewis, utilisant le Chrome 51, tendent au contraire à considérer que la durée de vie de l'hématie est normale.

Certains auteurs ont, enfin, tenté de préciser la nature de cette éventuelle hémolyse. Ebaugh et Freireich, transfusant des globules rouges de P.C.R. à des individus sains, notent une survie normale. En revanche, la transfusion de globules rouges normaux à des sujets atteints de P.C.R. montre une diminution de leur temps de survie (Mollison, Peterson, Bunim) qui paraît d'autant plus accentuée que l'évolutivité de la maladie rhumatismale est plus grande (Roy, Alexander, Duthie). On a donc discuté une hémolyse de cause extracorporelle. Mais les recherches de Freireich n'ont jamais permis de mettre en évidence d'anticorps hémolytiques dans la P.C.R.

Pour notre part, nous n'avons jamais rencontré de manifestations en faveur d'une hémolyse au cours de la P.C.R. et les recherches systématiques que nous avons effectuées chez 60 de nos malades sont toujours demeurées négatives. En effet, les taux de la bilirubine et de l'urobiline urinaire sont toujours demeurés dans la limite de la normale ; la résistance osmotique également (taux moyen : 4,6 pour l'hémolyse incipiens, 3,1 pour l'hémolyse totale), de même la réticulocytose (taux moyen : 1 %). Dans ces 60 observations une recherche des agglutinines froides, des anticorps incomplets et des hémolysines a toujours été infructueuse et le test de Coombs aussi bien que la recherche de l'agglutination en milieu sérum-albumine ou de l'agglutination des hématies modifiées par un enzyme sont toujours demeurés négatifs.

Ainsi nos recherches personnelles, comme celles des auteurs précédents, permettent d'affirmer que s'il existe un

facteur hémolytique dans l'anémie de la P.C.R., celui-ci est d'importance mineure et ne saurait être tenu pour responsable à lui seul des désordres hématologiques constatés.

### 3. — *Rôle d'une hypoplasie médullaire.*

Certains auteurs, comme Hemmeler l'avait fait dans les anémies infectieuses, ont incriminé un trouble fondamental de l'érythropoïèse, à l'origine de l'anémie de la P.C.R.

Et tout récemment encore, au Congrès de Rome, Bode discute de l'intervention d'un déficit en érythropoïétine, tandis que Koelle, sur la foi d'une étude caryokinétique des moelles d'enfants atteints de polyarthrite, invoque un trouble de la maturation nucléaire des érythroblastes.

Pour notre part, comme nous l'avons signalé précédemment, nous n'avons pas rencontré, lors de l'étude cytologique de la moelle de 87 de nos malades, d'anomalies susceptibles de rendre compte de l'anémie. En effet, ces moelles étaient généralement d'une richesse apparemment normale et l'érythropoïèse y semblait peu perturbée, tant en ce qui concerne l'aspect quantitatif de l'érythroblastose (22 % en moyenne), qu'en ce qui concerne la proportion respective de ses différents constituants. Tout au plus pouvait-on noter dans un certain nombre de cas, la présence d'anomalies cytoplasmiques correspondant aux érythroblastes ferriprives de Revol et Morel, mais il s'agit là d'une constatation relativement banale dans les anémies hypochromes.

### 4. — *Rôle d'une carence protidique.*

Comme dans les états infectieux où certains ont observé un taux anormalement élevé de protoporphyrines globulaires libres (Jeffrey, Cartwright), ce qui suggérerait un arrêt précoce de la synthèse de l'hème, on a pu noter dans quelques cas de P.C.R. une augmentation des protoporphyrines (Cartwright, Wintrobe) sans augmentation des coproporphyrines (Krammer).

D'après Jeffrey, le taux des protoporphyrines libres, dans ces cas, varierait beaucoup d'un sujet à l'autre.

Pourtant, Koelle semble attribuer un grand rôle à un trouble du métabolisme des porphyrines dans la pathogénie de l'anémie de la P.C.R. alors qu'il considère comme secondaires les perturbations du métabolisme du fer.

Pour notre part, l'étude des protéines sanguines réalisée dans un grand nombre de cas (dosage des protéines sériques, électrophorèse) ne nous a pas montré de perturbations permettant de suggérer la responsabilité d'une carence protéique dans la genèse de cette anémie. Et la diminution de la capacité de fixation de la sidérophiline nous paraît être un phénomène accessoire, comme nous l'avons précisé plus haut. Malheureusement, nous n'avons pu pratiquer chez nos malades de dosage des protoporphyrines globulaires, si bien qu'il ne nous est pas possible de préciser dans quelle mesure on est en droit d'incriminer un éventuel trouble de la synthèse porphyrique.

##### 5. — *Rôle des troubles du métabolisme du fer.*

En revanche, il semble bien, comme le caractère hypochrome de l'anémie le suggère, que les troubles du métabolisme du fer interviennent de façon importante dans sa pathogénie.

L'étude de la corrélation entre le taux du fer sérique et le taux de l'hémoglobine nous a paru sur ce point particulièrement démonstrative (figure n° 7, page 77). On pourrait certes rétorquer que l'anémie et les troubles du métabolisme du fer ne sont peut-être que deux conséquences de l'inflammation et qu'il n'existe entre elles aucun lien de cause à effet, mais il serait alors difficile d'expliquer le caractère hypochrome de l'anémie. D'autre part, il semble bien exister entre le trouble martial et cette dernière une filiation comme paraît l'indiquer l'analyse de nos observations ; suivant le degré évolutif de la P.C.R., il semble en effet que l'on puisse distinguer trois degrés aux perturbations hématologiques :

— Le premier degré est représenté par un trouble isolé du métabolisme du fer, caractérisé essentiellement par une diminution modérée de la sidérémie et des troubles de la répartition du fer médullaire, sans altération notable du nombre de globules rouges et de leur teneur en hémoglobine. Cette perturbation est celle que l'on rencontre habituellement dans les P.C.R. d'évolution modérée ou dans certains processus inflammatoires aigus transitoires comme le R.A.A.

— Le deuxième degré voit apparaître, en plus des troubles du métabolisme martial qui sont beaucoup plus nets que dans les cas précédents, une hypochromie sans anémie notable. Ces

modifications sont celles que l'on rencontre en général dans les formes où l'évolutivité est plus marquée ou dont l'ancienneté évolutive est plus grande.

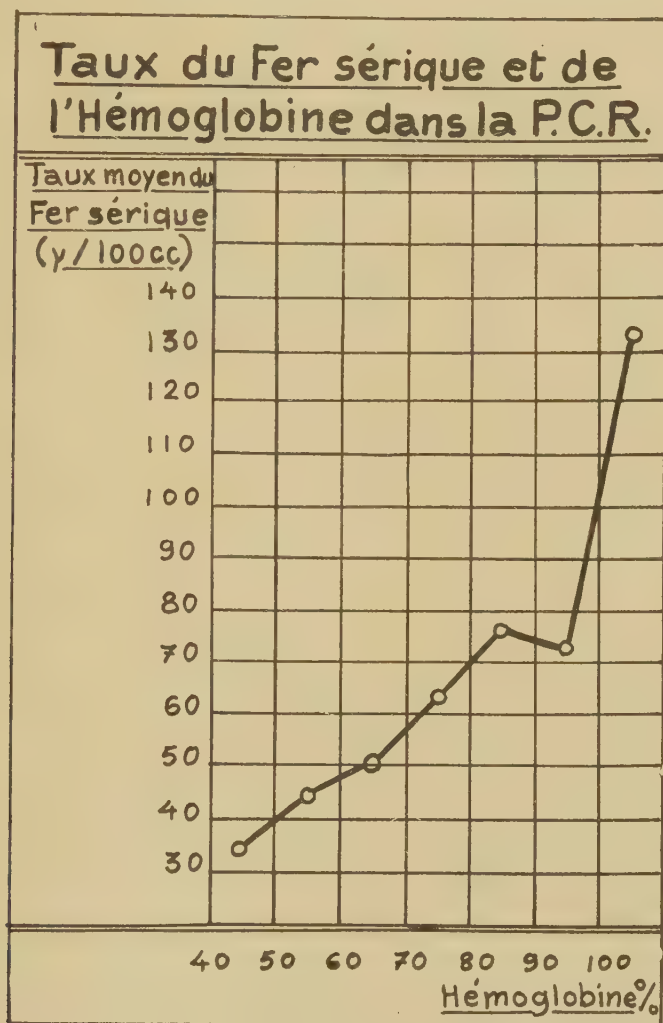


FIGURE n° 7

Etude comparative du fer sérique et de l'hémoglobine dans la P.C.R.

— Le troisième degré enfin associé aux troubles du métabolisme du fer et à l'hypochromie encore plus accentués que dans le cas précédent, une anémie d'importance variable et ces modifications semblent être le privilège des P.C.R. les plus sévères.

Ainsi paraît se dégager d'une étude d'ensemble de nos observations, cette filiation « trouble du métabolisme du fer-hypochromie- anémie » qui suggère de façon presque inéluctable un rapport de cause à effet entre les anomalies du métabolisme martial et l'anémie de la P.C.R.

Il est possible, il est même vraisemblable, que d'autres facteurs pathogéniques interviennent dans la génèse de cette anémie et nous regrettons de n'avoir pu étudier la survie des hématies, le dosage des protoporphyrines globulaires ou l'étude cytologique de la caryokinèse des érythroblastes.

Néanmoins, les investigations que nous avons pu pratiquer, nous conduisent à penser que si les troubles du métabolisme du fer ne sont pas le seul facteur en cause dans l'anémie de la P.C.R., ils jouent néanmoins dans sa production un rôle de tout premier plan.

Dès lors, l'anémie de la P.C.R. apparaît comme une anémie hypochrome ferriprive d'un type vraiment particulier : en effet, si, comme les autres anémies sidéropéniques, elle comporte une hyposidérémie, celle-ci n'est pas la conséquence d'une carence martiale véritable, mais d'une sorte de thésaurisation tissulaire du fer qui se trouve ainsi détourné de son circuit normal d'utilisation. Le terme d'*anémie hypochrome* par « *séquestration martiale* » semble donc lui convenir particulièrement, cette dénomination ne rejetant pas forcément l'association à d'autres mécanismes pathogéniques, mais mettant l'accent sur celui d'entre eux qui nous paraît le plus important.

Cette « séquestration » du fer ne doit d'ailleurs pas être comprise, à notre sens, comme un blocage total dans les tissus mais comme un stockage excessif du métal avec une libération secondaire trop parcimonieuse pour satisfaire aux besoins de l'hématopoïèse.

Cette « séquestration » rend compte, pensons-nous, de l'absence de tout signe cutanéomuqueux de sidéropénie, elle explique peut-être également ce fait paradoxal pour une anémie ferriprive, que constitue la diminution de la capacité de fixation de la sidérophiline (phénomène qui ne se retrouve que dans les états de sidérose tissulaire) ; son caractère incomplet est vraisemblablement responsable du taux habituellement très modéré de l'anémie de la P.C.R., enfin elle permet de comprendre l'inefficacité habituelle de la thérapeutique martiale dont nous allons maintenant parler.

## CHAPITRE VI

### TRAITEMENT

Le plus souvent, les modifications hématologiques que nous avons signalées plus haut n'ont aucune incidence particulière sur la thérapeutique générale de la P.C.R. Dans quelques cas cependant, elles peuvent revêtir une certaine intensité et méritent alors d'être traitées pour leur propre compte.

D'une façon générale, les moyens thérapeutiques dont on dispose sont essentiellement représentés par le fer, la vitamine C, les transfusions et le traitement anti-inflammatoire.

#### 1. — Le fer.

Les faits longuement exposés dans les chapitres précédents permettent de comprendre aisément que la thérapeutique martiale a peu de chances de comporter dans l'anémie de la P.C.R., l'efficacité dont elle fait montre habituellement dans les anémies hypochromes avec hyposidérémie. En effet, le métal absorbé ou injecté sera séquestré dans les tissus qui en sont déjà surchargés et demeurera inutilisable pour l'hémoglobinoïèse.

De fait, au cours des poussées évolutives de la maladie, la plupart des auteurs reconnaissent que la thérapeutique martiale demeure inefficace, et ceux qui, comme Ross, Sinclair, Duthie, Jeffrey, Richmond, Roy, ont pu observer d'heureux résultats, admettent qu'il s'agissait habituellement de P.C.R. peu évolutives avec V.S. basse. En effet, si l'administration de fer est le plus souvent inopérante au cours d'une P.C.R. très évolutive, elle peut se montrer utile et même bénéfique lorsque les phénomènes inflammatoires ont régressé. L'administration

de fer par voie buccale peut alors être préconisée à des doses habituellement modérées en rapport avec l'intensité généralement modeste de l'anémie.

## 2. — La vitamine C.

Certains auteurs, se basant sur la notion d'une carence en vitamine C au cours des états inflammatoires et de l'incidence éventuelle de l'acide ascorbique sur l'absorption digestive du fer et sur ses modifications physico-chimiques dans l'organisme, ont préconisé son emploi au cours des anémies inflammatoires. Les travaux expérimentaux de Mouriquand et Edel, de Ferstl et Schmidt, paraissent justifier une telle tentative mais nous n'avons personnellement pratiqué aucune étude précise des effets de l'acide ascorbique sur les troubles hématologiques de ces malades et nous pensons que son administration ne peut être envisagée qu'à titre de traitement d'appoint, dont l'efficacité reste à préciser.

## 3. — Les transfusions.

L'importance de l'anémie est rarement telle qu'elle nécessite par elle-même la pratique de transfusions. Mais les effets parfois heureux des perfusions sanguines dans certaines P.C.R. d'évolutivité particulièrement sévère peuvent amener à traiter de la sorte dans un double but des anémies d'intensité moyenne. Ces transfusions de sang répétées à raison de 2 à 3 en l'espace d'une quinzaine de jours amèneront alors souvent, en même temps qu'une élévation du taux globulaire et du fer sérique, une nette amélioration de l'état général.

## 4. — Le traitement anti-inflammatoire.

Bien entendu, les anti-inflammatoires représentent le meilleur traitement des troubles hématologiques de la P.C.R. dont la cause primitive est l'inflammation et, d'une façon générale, le traitement de l'anémie de la P.C.R. et de l'hyposidérémie qui l'accompagne demeure le traitement étiologique, c'est-à-dire le traitement de la maladie rhumatismale.

## OBSERVATIONS PERSONNELLES

En raison du nombre relativement important de nos observations, il ne nous est pas possible de les rapporter en détails. Nous nous bornerons donc à les résumer sous forme de tableaux dans lesquels nous rappellerons les caractères essentiels de ces polyarthrites (ancienneté, degré évolutif, latex, Waaler-Rose) et les principales modifications hématologiques (taux des globules rouges, hémoglobine, valeur globulaire, fer sérique, capacité de fixation de la sidérophiline, état du fer médullaire).

Afin de ne pas surcharger ces tableaux, nous n'y avons pas fait figurer certaines données concernant la recherche d'un facteur hémolytique ou l'étude de l'hypersidérémie provoquée dont nous avons rapporté les résultats à l'occasion des chapitres correspondants.

On trouvera ci-dessous la légende des abréviations utilisées dans ces tableaux.

Evol. : Evolutivité.

O : stabilisée,

+ : évolution moyenne,

++ : très évolutive.

V.S. : Vitesse de sédimentation horaire en mm (méthode de Westergreen).

G.R. : Nombre de globules rouges en millions/mm<sup>3</sup>.

Hb : Taux d'hémoglobine en % du taux normal (14 g %).

V.G. : Valeur globulaire.

I.B.C. : Capacité de fixation de la sidérophiline.

Sidéro. : Nombre de sidéroblastes pour 100 érythroblastes.

Fer E.E. : Fer extra-érythroblastique.

O : normal ou peu représenté,

+ : légèrement augmenté,

++ : très augmenté.

| N°Obs. | Références | Sexe | Age | Ancienn. | Evol. | V.S. | Latex  | Waaler-Rose | G.R. | Hb   | V.C. | Per sérique | I.B.C. | Fer médullaire<br>Sidéro. Fer E.E. |
|--------|------------|------|-----|----------|-------|------|--------|-------------|------|------|------|-------------|--------|------------------------------------|
| 1      | 9315       | F    | 33  | I        | ++    | 37   |        | 10/5120     | 3,53 | 73   | 1,03 | 27          | 147    | 85 ++                              |
| 2      | 12683      | H    | 57  | 3 ms     | ++    | 45   |        | 10/1280     | 3,28 | 58   | 0,90 | 47          | 247    | 10 ++                              |
| 3      | 10469      | F    | 36  | 2        | +     | 44   |        |             | 4,37 | 86   | I    | 67          | 160    | 80 ++                              |
| 4      | Ch. 626    | H    | 33  | 8 ms     | ++    | 75   |        | 10/10       | 5,23 | 98   | 0,94 | 37          | 317    | 0 ++                               |
| 5      | 10029      | F    | 45  | 19       | +     | 26   | 1/200  |             | 3,34 | 66   | I    | 71          | 231    | 65 0                               |
| 6      | 13683      | H    | 73  | I        | ++    | 81   | 1/200  |             | 3,21 | 58   | 0,90 | 37          | 197    | 5 ++                               |
| 7      | 14917      | H    | 33  | I        | +     | 60   | 1/400  |             | 3,79 | 87,5 | 1,15 | 56          | 286    | 0 ++                               |
| 8      | 6971       | F    | 68  | 23       | ++    | 54   | 1/3200 |             | 4,38 | 87   | I    | 69          | 189    | 90 ++                              |
| 9      | 7666       | F    | 63  | 9        | ++    | 44   |        | 0/5120      | 4,31 | 80   | 0,93 | 79          | 159    | 0 0                                |
| 10     | 13557      | H    | 51  | 10       | ++    | 89   | 1/200  |             | 4,81 | 96   | 0,99 | 69          | 229    | 20 ++                              |
| 11     | Ch. 483    | F    | 63  | 13       | 0     | 21   |        | 0/2160      | 5,88 | 110  | 0,94 | 146         | 346    | 55 0                               |
| 12     | 11849      | H    | 60  | 10       | +     | 17   | 1/860  |             | 5,22 | 106  | 1,1  | 90          | 290    | 10 ++                              |
| 13     | Ch. 879    | F    | 67  | 4 ms     | ++    | 100  | 1/600  |             | 3,75 | 75   | 1,01 | 88          | 288    | 20 ++                              |
| 14     | 14667      | H    | 50  | 5        | +     | 20   | 1/3200 |             | 3,60 | 80   | I    | 31          | 231    | 45 0                               |
| 15     | 10474      | F    | 35  | 18       | +     | 9    | 1/3200 |             | 3,32 | 61   | 0,91 | 13          | 373    | 0 0                                |
| 16     | 9488       | F    | 57  | 12       | ++    | 95   |        | 20/640      | 3,96 | 75   | 0,94 | 37          | 237    | 10 ++                              |
| 17     | 13477      | H    | 52  | 18 ms    | ++    | 112  | 1/3200 |             | 3,90 | 73   | 0,93 | 37          | 237    | 0 ++                               |
| 18     | 8923       | F    | 65  | I        | ++    | 47   |        | 10/5120     | 4,28 | 79   | 0,92 | 67          | 307    | 10 ++                              |
| 19     | 9770       | F    | 39  | 12       | +     | 24   | 1/3200 |             | 4,17 | 76   | 0,91 | 58          | 258    | 0 0                                |

| N°Obs. | Références | Sexe | Age | Ancienn. | Evol. | V.S. | Latex  | Waaler-Rose | G.R. | Hb | V.C. | Per sérique | I.B.C. | Fer médullaire<br>Sidéro. Fer E.E. |
|--------|------------|------|-----|----------|-------|------|--------|-------------|------|----|------|-------------|--------|------------------------------------|
| 20     | 11748      | H    | 52  | 12       | ++    | 115  |        | 10/320      | 5,60 | 82 | 0,72 | 56          | 256    | 20 0                               |
| 21     | 10544      | F    | 53  | 3 ms     | 0     | 4    | 1/3200 |             | 4,29 | 88 | 1,02 | 133         | 320    | 90 ++                              |
| 22     | 10620      | H    | 50  | 12       | +     | 84   |        |             | 4,64 | 78 | 0,84 | 112         | 312    | 25 ++                              |
| 23     | 9482       | F    | 75  | 4        | ++    | 16   |        | 0/320       | 3,60 | 66 | 0,83 | 12          | 252    | 10 ++                              |
| 24     | 8071       | F    | 66  | 4        | +     | 16   | 1/400  |             | 4,18 | 87 | 1,04 | 35          | 325    | 0 ++                               |
| 25     | 8790       | F    | 44  | 13       | ++    | 40   | 0/160  |             | 3,05 | 66 | 0,90 | 10          | 400    | 5 ++                               |
| 26     | 10164      | F    | 64  | 3        | ++    | 95   | 1/100  |             | 3,51 | 67 | 0,95 | 27          | 227    | 0 ++                               |
| 27     | 9544       | F    | 61  | 5        | +     | 60   |        | 10/2560     | 3,33 | 65 | 0,98 | 107         | 347    | 15 +                               |
| 28     | 9354       | F    | 39  | 33       | +     | 15   |        |             | 3,45 | 65 | 0,95 | 73          | 233    | 10 +                               |
| 29     | 11178      | H    | 65  | 2        | ++    | 110  |        | 10/5120     | 4,70 | 83 | 0,88 | 27          | 307    | 30 ++                              |
| 30     | 9067       | F    | 69  | 10       | +     | 45   |        | 0/640       | 4,40 | 52 | 0,57 | 13          | 173    | 20 0                               |
| 31     | 11174      | F    | 51  | 6        | +     | 28   | 1/3200 |             | 4,91 | 90 | 0,91 | 31          | 271    | 10 +                               |
| 32     | 10003      | F    | 85  | 20       | ++    | 65   |        |             | 3,32 | 59 | 0,87 | 27          | 187    | 5 ++                               |
| 33     | Ch. 437    | H    | 67  | 2        | +     |      |        | 0/640       | 4,62 | 88 | 0,95 | 114         | 314    | 10 0                               |
| 34     | 7393       | F    | 62  | 5        | ++    | 117  |        |             | 3,89 | 72 | I    | 109         | 229    | 60 ++                              |
| 35     | 9680       | F    | 65  | 6 ms     | ++    | 70   | 1/3200 |             | 3,66 | 76 | 1,03 | 37          | 237    | 5 ++                               |
| 36     | 10509      | F    | 56  | 6        | ++    | 100  | 1/3200 |             | 4,05 | 80 | 1,04 | 77          | 237    | 50 +                               |
| 37     | 13144      | H    | 62  | 5        | ++    | 5    | 1/3200 |             | 3,66 | 79 | 1,02 | 58          | 218    | 20 +                               |
| 38     | 11762      | H    | 60  | 6        | ++    | 61   |        | 0/1280      | 3,36 | 65 | 1,02 | 49          | 169    | 5 ++                               |

| N°Obs. | Références | Sexe | Age | Ancienn. | Evol. | V.S. | Later  | Waler-Rose | G.R. | Hb   | V.G. | Per sérique | I.B.C. | Per médullaire<br>Sidéro. Fer E.E. |
|--------|------------|------|-----|----------|-------|------|--------|------------|------|------|------|-------------|--------|------------------------------------|
| 39     | 9812       | F    | 58  | 10       | +     | 20   | I/3200 |            | 4,03 | 83,2 | 1,03 | 67          | 267    | 25 ++                              |
| 40     | 2151       | F    | 56  | 6        | +     | 17   | I/3200 |            | 4,03 | 76   | 0,96 | 49          | 289    | 5 +                                |
| 41     | 10094      | F    | 25  | 9        | 0     | 11   | I/1600 |            | 4,10 | 84   | 1,02 | 123         | 243    | 40 0                               |
| 42     | 9355       | F    | 37  | 5        | ++    | 140  |        | 0/1280     | 2,19 | 43   | 0,98 | 182         | 262    | 90 ++                              |
| 43     | 9283       | F    | 74  | 12       | +     | 45   | I/3200 |            | 4,57 | 92   | 1    | 37          | 237    | 35 ++                              |
| 44     | 2085       | H    | 46  | 7        | ++    |      |        | 0/320      | 3,58 | 65   | 0,90 | 1,01        | 341    | 0 0                                |
| 45     | 9654       | F    | 18  | 6        | ++    | 95   | I/1600 |            | 2,90 | 45   | 0,77 | 49          | 169    | 5 ++                               |
| 46     | 10473      | F    | 73  | 1        | ++    | 100  | I/3200 |            | 2,77 | 54   | 0,97 | 37          | 167    | 55 ++                              |
| 47     | Ch. 219    | F    | 87  | 15       | 0     | 40   |        |            | 4,15 | 84   | 1,02 | 87          | 287    | 80 +                               |
| 48     | 9855       | F    | 63  | 6        | ++    | 22   | I/1600 |            | 3    | 74   | 1,10 | 10          | 210    | 0 0                                |
| 49     | 2250       | H    | 80  | 9 ms     | +     | 27   |        |            | 3,87 |      |      |             |        | 5 ++                               |
| 50     | Ch. 493    | F    | 67  | 5        | 0     | 38   |        | 0/80       | 4,20 | 84   | 1    | 128         |        | 30 0                               |
| 51     | 1138       | H    | 45  | 4        | ++    | 128  |        | 10/1280    | 3,54 | 64   | 1,04 | 27          |        | 5 ++                               |
| 52     | 8736       | F    | 74  | 15       | ++    | 30   |        | 0/640      | 3,98 | 60   | 0,76 | 33          |        | 65 +                               |
| 53     | 13701      | H    | 68  | 15       | 0     | 13   | 1/160  |            | 2,66 | 51   | 0,98 | 88          |        | 0 ++                               |
| 54     | 8777       | F    | 65  | 1        | ++    | 115  |        |            | 3,66 | 71   | 0,96 | 49          |        | 15 ++                              |
| 55     | 10737      | F    | 30  | 1        | +     | 16   | I/3200 |            | 3,90 | 81   |      | 88          | 248    | 75 0                               |
| 56     | Ch. 875    | F    | 65  | 4        | ++    | 115  | I/400  |            | 3,20 | 68   | 1,06 | 65          |        | 0 ++                               |
| 57     | Ch. 170    | H    | 24  | 1        | +     | 38   |        | 10/40      | 5,17 | 87   | 0,84 | 166         |        | 50 ++                              |

| N°Obs. | Références | Sexe | Age | Ancienn. | Evol. | V.S. | Later  | Waler-Rose | G.R. | Hb | V.G. | Per sérique | I.B.C. | Per médullaire<br>Sidéro. Fer E.E. |
|--------|------------|------|-----|----------|-------|------|--------|------------|------|----|------|-------------|--------|------------------------------------|
| 58     | 8910       | F    | 67  | 3        | +     | 19   |        | 0/320      | 4,01 | 77 | 0,96 | 51          |        | 25 ++                              |
| 59     | 10107      | F    | 60  | 5        | ++    | 115  | I/3200 |            |      |    |      | 47          | 167    | 0 +                                |
| 60     | 9348       | F    | 35  | 6 ms     | ++    | 100  |        | 0/20       | 2,72 | 50 | 0,94 | 13          |        | 0 ++                               |
| 61     | 10786      | F    | 67  | 1        | +     | 35   | I/1600 |            | 4    | 82 |      | 27          | 187    | 15 +                               |
| 62     | 8913       | F    | 64  | 2        | ++    | 100  |        | 0/320      |      |    |      | 27          | 347    | 45 ++                              |
| 63     | 8785       | F    | 65  | 5        | ++    | 70   |        | 10/1280    | 4,59 | 78 | 0,86 | 42          |        | 10 +                               |
| 64     | 13112      | H    | 51  | 18 ms    | 0     | 8    | I/3200 |            |      |    |      |             |        | 50 +                               |
| 65     | 9394       | F    | 45  | 9        | 0     | 20   |        | 10/160     | 3,79 | 72 | 0,95 |             |        | 75 0                               |
| 66     | 10582      | F    | 66  | 5        | +     | 25   | I/3200 |            | 4,49 |    |      | 19          | 240    | 85 0                               |
| 67     | 8922       | F    | 33  | 3        | +     | 38   |        | 0/160      | 5    | 74 | 0,84 | 126         |        | 30 ++                              |
| 68     | Ch. 1094   | H    | 59  | 12       | +     | 10   | I/640  |            | 4    | 98 | 1,22 | 37          |        | 10 +                               |
| 69     | 5772       | F    | 49  | 15       | +     | 50   |        |            | 4,36 | 83 | 0,95 | 60          | 280    |                                    |
| 70     | Ch. 170    | F    | 55  | 18 ms    | ++    | 70   | I/250  |            | 4,13 | 78 | 0,97 | 20          | 260    |                                    |
| 71     | 13922      | H    | 54  | 1        | +     | 10   | I/3200 |            | 4,88 | 88 | 0,90 | 133         | 293    |                                    |
| 72     | 2186       | F    | 75  | 5        | ++    | 117  | I/3200 |            | 3,86 | 65 | 0,84 | 10          | 130    |                                    |
| 73     | 10133      | F    | 34  | 18 ms    | +     | 10   | I/400  |            | 4,37 | 91 | 1,04 | 73          | 233    |                                    |
| 74     | 9062       | F    | 64  | 1        | +     | 15   |        | 10/40      | 4,59 | 92 | 0,92 | 133         | 370    |                                    |
| 75     | Ch. 231    | F    | 71  | 23       | +     | 42   |        |            | 3,95 | 76 | 0,76 | 29          | 309    |                                    |
| 76     | 9409       | F    | 21  | 10       | +     | 30   |        | 10/320     | 4,25 | 82 | 0,97 | 69          | 309    |                                    |

| NºObs. | Références | Sexe | Age | Ancienn. | Evol. | V.S. | Latex   | Waaler-Rose | G.R. | Hb  | V.C. | Fer sérique | I.B.C. | Per médullaire<br>Sidéro. Fer E.E. |
|--------|------------|------|-----|----------|-------|------|---------|-------------|------|-----|------|-------------|--------|------------------------------------|
| 77     | 7622       | F    | 58  | 8        | ++    | 82   |         |             | 3,82 | 72  | 0,95 | 90          | 170    |                                    |
| 78     | 8068       | F    | 63  | 13       | ++    | 40   | I/3200  |             | 3,54 | 73  | 1,03 | 105         | 265    |                                    |
| 79     | 10609      | F    | 42  | 3        | +     | 20   | I/3200* |             | 3,78 | 77  | 1,01 | 88          | 248    |                                    |
| 80     | Ch. 444    | F    | 78  | 23       | +     | 50   |         |             | 3,76 | 76  | 1,01 | 91          | 331    |                                    |
| 81     | 9682       | F    | 59  | 2 ½      | +     | 30   | I/800   |             | 4,07 | 82  | 1    | 79          | 239    |                                    |
| 82     | 10410      | F    | 47  | 5        | 0     | 15   | I/3200  |             | 4,20 | 76  | 0,9  | 101         | 261    |                                    |
| 83     | 9495       | F    | 63  | 5        | ++    | 65   |         | 0/640       | 4,70 | 70  | 0,70 | 69          | 229    |                                    |
| 84     | 10374      | F    | 50  | 19       | +     | 39   | I/1600  |             | 4,24 | 83  | 0,98 | 71          | 231    |                                    |
| 85     | Ch. 616    | F    | 71  | 8        | 0     | 2    |         |             | 4,41 | 100 | 1,03 | 131         | 331    |                                    |
| 86     | Ch. 220    | F    | 80  | 2        | +     | 50   |         | 10/640      | 3,82 | 74  | 0,80 | 46          | 246    |                                    |
| 87     | 8632       | F    | 49  | 2        | ++    | 110  |         | 40/520      | 3,40 | 63  | 0,94 | 90          | 240    |                                    |
| 88     | 4025       | F    | 79  | 17       | 0     | 15   |         |             | 3,98 | 73  | 0,84 | 23          | 303    |                                    |
| 89     | 8290       | H    | 51  | 5        | ++    | 55   |         |             | 3,90 | 79  | 1    | 10          | 290    |                                    |
| 90     | 11056      | F    | 73  | 8        | +     | 110  | I/3200  |             | 3,60 | 80  | 1    | 31          | 231    |                                    |
| 91     | 6504       | F    | 66  | 11       | ++    | 90   | I/100   |             | 3,94 | 75  | 0,95 | 37          | 237    |                                    |
| 92     | Ch. 6170   | F    | 47  | 8        | +     | 20   |         |             | 4,30 | 60  | 0,62 | 29          | 379    |                                    |
| 93     | 9988       | F    | 30  | 6 ms     | +     | 27   | I/400   |             | 4,25 | 87  | 1,02 | 79          | 239    |                                    |
| 94     | Ch. 256    | F    | 78  | 5        | +     | 35   |         |             | 4,60 | 90  | 0,97 | 108         | 248    |                                    |
| 95     | 11071      | F    | 66  | 3        | +     | 10   | I/800   |             | 4,64 | 87  | 0,93 | 79          | 279    |                                    |

| NºObs. | Références | Sexe | Age | Ancienn. | Evol. | V.S. | Latex  | Waaler-Rose | G.R. | Hb  | V.C. | Fer sérique | I.B.C. | Per médullaire<br>Sidéro. Fer E.E. |
|--------|------------|------|-----|----------|-------|------|--------|-------------|------|-----|------|-------------|--------|------------------------------------|
| 96     | 2108       | F    | 74  | 4        | +     | 55   |        | 0/1280      | 3,61 | 66  | 0,71 | 49          | 289    |                                    |
| 97     | 2236       | H    | 51  | 17       | +     | 42   | I/3200 |             | 3,67 | 72  | 0,98 | 73          | 273    |                                    |
| 98     | Ch. 436    | F    | 66  | 10       | +     | 45   |        |             | 4,34 | 66  | 0,76 | 20          | 260    |                                    |
| 99     | Ch. 755    | F    | 75  | 30       | 0     | 10   |        |             | 4,70 | 92  | 0,99 | 120         | 385    |                                    |
| 100    | 11001      | F    | 64  | 2 ms     | +     | 18   | I/1600 |             | 4,81 | 89  | 0,92 | 75          | 315    |                                    |
| 101    | 9438       | F    | 71  | 3        | +     | 85   |        | 0/40        | 3,97 | 78  | 0,98 | 90          | 250    |                                    |
| 102    | 12665      | H    | 39  | 1        | +     | 20   |        | 0/320       | 4,28 | 84  | 0,98 | 208         | 408    |                                    |
| 103    | 14372      | H    | 64  | 7        | +     | 35   | I/800  |             | 4,22 | 76  | 0,90 | 56          | 256    |                                    |
| 104    | Ch. 424    | F    | 82  | 3 ms     | +     | 48   |        | 0/640       | 4,43 | 81  | 0,92 | 98          | 298    |                                    |
| 105    | 10876      | F    | 65  | 2 ms     | ++    | 90   | I/100  |             | 2,93 | 62  | 1,05 | 58          | 138    |                                    |
| 106    | 15433      | H    | 57  | 6 ms     | +     | 100  | I/1600 |             | 4,20 | 83  | 0,97 | 35          | 305    |                                    |
| 107    | 10692      | F    | 58  | 4        | ++    | 88   | I/1600 |             | 3,86 | 69  | 0,89 | 27          | 227    |                                    |
| 108    | Ch. 914    | F    | 58  | 16       | +     | 55   |        |             | 4,14 | 80  | 0,97 | 74          | 274    |                                    |
| 109    | 15448      | H    | 49  | 5        | +     | 29   | I/800  |             | 4,40 | 80  | 0,97 | 67          | 307    |                                    |
| 110    | 12816      | H    | 35  | 3 ms     | 0     | 20   |        |             | 5    | 100 | 1    | 180         | 340    |                                    |
| 111    | 10153      | F    | 35  | 17       | ++    | 15   | I/3200 |             | 4,20 | 66  | 0,78 | 23          | 263    |                                    |
| 112    | 11028      | F    | 61  | 6        | +     | 45   | I/100  |             | 3,76 | 74  | 0,98 | 109         | 269    |                                    |
| 113    | 10821      | F    | 46  | 3        | ++    | 40   | I/200  |             | 3,9  | 70  |      | 47          | 287    |                                    |
| 114    | 10637      | F    | 69  | 4        | +     | 38   | I/3200 |             | 4,05 | 79  |      | 6           | 246    |                                    |

| N°Obs. | Références | Sexe | Age | Ancienn. | Evol. | V.S. | Latex  | Waller-Rose | G.R. | Hb   | V.G. | Fer sérique | I.B.C. | Fer médullaire<br>Sidéro. Fer E.E. |
|--------|------------|------|-----|----------|-------|------|--------|-------------|------|------|------|-------------|--------|------------------------------------|
| I15    | I0495      | F    | 73  | 3        | +     | 50   |        |             | 4,60 | 99   |      | 56          | 296    |                                    |
| I16    | I5719      | H    | 62  | 20       | ++    | 50   | I/100  |             | 3,97 | 79,5 |      | 90          | 250    |                                    |
| I17    | I0684      | F    | 64  | 16       | +     | 41   |        |             | 4,50 | 93,2 |      | 67          | 267    |                                    |
| I18    | I5528      | H    | 65  | 8        | +     | 92   | I/3200 |             | 3,42 | 77   |      | 69          | 269    |                                    |
| I19    | I0751      | F    | 37  | 15       | 0     | 7    | I/3200 |             | 3,70 | 79,5 |      | 56          | 176    |                                    |
| I20    | I0864      | F    | 65  | 3        | +     | 50   | I/800  |             | 3,50 | 73   |      | 40          | 240    |                                    |
| I21    | I0275      | F    | 62  | 3 ms     | +     | 78   | I/400  |             | 3,50 | 68   |      | 139         | 299    |                                    |
| I22    | 7956       | F    | 69  | 17       | +     | 14   | I/800  |             | 4,30 | 80   |      | 77          | 277    |                                    |
| I23    | 8703       | F    | 68  | 4 ms     | +     | 35   |        | I0/2560     | 5,01 | 105  |      | 75          | 275    |                                    |
| I24    | I0740      | F    | 16  | 5        | +     | 20   | I/3200 |             | 4,10 | 87   |      | 77          | 277    |                                    |
| I25    | I0563      | F    | 55  | 15       | +     | 75   | I/3200 |             | 4,55 | 83   | 0,91 | 56          |        |                                    |
| I26    | Ch. 343    | H    | 43  | 5        | 0     | 6    | I/100  |             | 4,20 | 84   | I    | I23         |        |                                    |
| I27    | I0577      | F    | 66  | 4 ms     | ++    | 120  | I/3200 |             | 3,61 | 81   | I,1  | 37          |        |                                    |
| I28    | I0589      | H    | 54  | I        | ++    | 107  |        |             | 3,68 | 72   | 0,97 | 107         |        |                                    |
| I29    | Ch. 218    | F    | 52  | 9        | +     | 37   |        | I0/320      | 4,24 | 78   | 0,92 | 95          |        |                                    |
| I30    | 8704       | F    | 46  | I        | ++    | 60   |        | I0/40       | 4,05 | 80   | 0,98 | 36          |        |                                    |
| I31    | 8554       | F    | 77  | 10       | +     | 25   |        | I0/20       | 4,42 | 81   | 0,92 | 95          |        |                                    |
| I32    | 9914       | F    | 56  | 7        | +     | 28   | I/400  |             | 4,29 | 84   | 0,97 | 10          |        |                                    |

| N°Obs. | Références | Sexe | Age | Ancienn. | Evol. | V.S. | Latex  | Waller-Rose | G.R. | Hb  | V.G. | Fer sérique | I.B.C. | Fer médullaire<br>Sidéro. Fer E.E. |
|--------|------------|------|-----|----------|-------|------|--------|-------------|------|-----|------|-------------|--------|------------------------------------|
| I33    | 8764       | F    | 59  | I        | +     | 20   |        | 0/320       | 3,65 | 72  | 0,98 | 96          |        |                                    |
| I34    | 8571       | F    | 79  | 6 ms     | +     | 20   |        |             | 3,13 | 63  | I    | 72          |        |                                    |
| I35    | 7947       | F    | 49  | 2 ½      | ++    | 55   |        | 0/640       | 2,95 | 60  | I,01 | 47          |        |                                    |
| I36    | 9016       | F    | 67  | 4        | +     | 40   |        | 0/640       | 4,36 | 80  | 0,97 | I74         |        |                                    |
| I37    | 3932       | F    | 34  | 11       | 0     | 10   |        | 40/230      | 3,72 | 72  | 0,97 | I37         |        |                                    |
| I38    | 8695       | F    | 58  | 3        | ++    | 60   |        | 100/640     | 4,36 | 63  | 0,72 | 46          |        |                                    |
| I39    | 8989       | F    | 53  | 15       | ++    | 155  |        | 0/320       | 4,50 | 64  | 0,71 | 60          |        |                                    |
| I40    | Ch. 673    | F    | 31  | 20       | +     | 25   | I/800  |             | 4,02 | 85  | 0,95 | 88          |        |                                    |
| I41    | 11070      | H    | 36  | I        | ++    | 75   |        | 20/2560     | 4,24 | 60  | 0,70 | 40          |        |                                    |
| I42    | I2430      | H    | 46  | 6 ms     | +     | 75   |        | 0/320       | 3,38 | 73  | 1,08 | 96          |        |                                    |
| I43    | 11097      | H    | 37  | 2        | ++    | 110  |        | 320/5120    | 4,06 | 72  | 0,88 | 95          |        |                                    |
| I44    | Ch. 789    | F    | 71  | 10       | +     | 35   |        |             | 5,11 | 97  | 0,95 | 70          |        |                                    |
| I45    | I0197      | F    | 74  | 6        | +     | 35   | I/3200 |             | 3,90 | 74  |      | 27          |        |                                    |
| I46    | 1972       | F    | 48  | 6        | +     | 60   | I/3200 |             | 3,19 |     |      | 40          | 209    |                                    |
| I47    | I0900      | F    | 53  | 5        | +     | 15   | I/3200 |             | 3,8  |     |      | 116         | 236    |                                    |
| I48    | 9891       | F    | 67  | I        | +     | 45   |        |             | 3,76 |     |      | 79          | 279    |                                    |
| I49    | I0889      | F    | 52  | 5        | +     | 37   |        |             |      |     |      | 37          | 357    |                                    |
| I50    | I0002      | F    | 54  | 4        | +     | 13   | I/3200 |             | 4,10 |     |      | 49          | 249    |                                    |
| I51    | 8950       | H    | 66  | 23       | +     | 55   | 0/5120 |             |      |     |      | 37          | 237    |                                    |
| TOTAL  |            |      |     |          |       |      |        |             | I46  | I40 | I25  | I48         | I15    | 68 68                              |



## CONCLUSIONS

L'étude hématologique de 151 cas de polyarthrite chronique rhumatismale d'évolutivité et d'ancienneté variables nous conduit aux conclusions suivantes :

1. — Il existe au cours de la P.C.R. dans près de la moitié des cas une anémie hypochrome modérée à discrète tendance microcytaire qui, généralement, reste très à l'arrière-plan de la scène clinique et qui n'est habituellement décelée que par des numérations globulaires systématiques.

Cette anémie qui montre un parallélisme certain avec l'évolutivité de la maladie est cependant capable de prendre un certain relief dans les formes les plus graves.

2. — Il existe également, au cours de la P.C.R., avec une fréquence beaucoup plus grande, des troubles du métabolisme du fer caractérisés par une hyposidérémie avec diminution légère de la capacité de fixation de la sidérophiline et diminution considérable dans la moelle du taux des érythroblastes à granulations ferriques (sidéroblastes). Il existe donc des symptômes en faveur d'une sidéropénie qui, en fait, n'est qu'apparente puisque l'étude du fer médullaire extra-érythroblastique rend compte au contraire d'une surcharge ferrique tissulaire.

3. — Le trouble du métabolisme martial caractérisé par les données précédentes semble bien lié à une séquestration anormale du fer dans le système réticulo-endothélial à la faveur de l'inflammation.

Le rôle éventuel d'une carence en vitamine C a pu être suggéré par l'aspect tout à fait comparable du fer médullaire dans le scorbut expérimental du cobaye, mais aucun élément précis ne permet de retenir avec certitude une telle hypothèse en clinique humaine.

4. — Le problème qui se pose alors est de savoir si ce trouble du métabolisme du fer est le seul responsable de l'anémie constatée dans la P.C.R. comme le caractère hypochrome de cette dernière permet de le supposer :

— L'étude cytologique de la moelle ne montre aucune altération importante en dehors d'un certain degré de plasmocytose particulièrement net dans les formes graves et apparemment lié à l'inflammation et il n'existe, en particulier, aucune perturbation grave de l'érythroblastose dont le taux et la courbe de maturation sont sensiblement normaux.

— La recherche d'un facteur hémolytique par les techniques de routine à l'exclusion de l'étude de la survie des hématies marquées paraît devoir faire écarter l'intervention d'un processus hémolytique important.

-- Il semble donc que si d'autres facteurs interviennent dans la pathogénie de cette anémie, ce n'est qu'à titre accessoire et que le trouble du métabolisme du fer en demeure le principal responsable.

5. — Quant au traitement de l'anémie et de l'hyposidérémie, il ne mérite d'être envisagé pour son propre compte que dans les formes où les troubles hématologiques sont particulièrement marqués et dans lesquelles les transfusions peuvent s'avérer nécessaires. Dans les autres cas, la thérapeutique martiale se montre généralement inopérante en phase évolutive où seules les médications anti-inflammatoires sont de mise et elle ne reprend ses droits qu'avec l'extinction des manifestations rhumatismales.

6. — Ainsi l'anémie de la P.C.R. se présente comme une anémie hypochrome fort différente des anémies sidéropéniques habituelles, sa cause essentielle paraît résider dans une séques-

tration du fer dans le tissu réticulo-endothélial à la faveur de l'inflammation, et il semble que seules les anémies infectieuses dont les caractères sont superposables, se réclament d'une même pathogénie.

LE DOYEN :  
H. HERMANN.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :  
P.-P. RAVAUULT.

*Vu et permis d'imprimer :*

Lyon, le 7 Mai 1962.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,  
P. LOUIS.



## BIBLIOGRAPHIE

*Les travaux que nous n'avons pu consulter dans le texte original, ont été indiqués par une astérique.*

1. ALEXANDER (W.-R.-M.), RICHMOND (J.), ROY (L.-M.-H.), DUTHIE (J.-J.-R.). — Nature of anaemia of Rheumatoid Arthritis. II. Survival of transfused erythrocytes in patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1956, 15, 12-20.
2. ARDAILLOU (N.). — Dosage du fer non héminique des hématies. *Journ. Path. Biol.*, 1961, 9, 1569-1571.
3. ARLOING (F.), VIALIER (J.), CHARPENEL (E.). — Contribution à l'étude chimique de la moelle osseuse : la sidéromyélie. *Lyon Méd.*, 1942, 168, 477.
4. BACH (F.), JACOBS (J.-H.). — Splenectomy in Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1951, 10, 320-326.
5. BARIETY (M.), GAJDOS (A.). — Epreuves de surcharge ferreuse au cours des cancers et des états infectieux. *Rev. Fr. Clin. Biol.*, 1960, 5, 372-374.
6. BEL (A.). — Les anémies hypochromes de l'adulte. Etude clinique et hématologique. *Thèse Lyon*, 1959. Bosc, édit., 503 p.
7. BELFORT. — P.C.E. et formule sanguine. *Rev. Rhum.*, 1950, 17, 1-40.
8. BERNARD (J.), BOIRON (M.), PAOLETTI (C.). — Le dosage du fer non hémoglobinique des hématies, son intérêt au cours de certaines érythropathies. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1958, 3, 367-370.
9. BERNHEIM (M.), MOURIQUAND (Cl.). — Intérêt de l'étude des granulations de fer intra-cytoplasmique dans la série érythroblastique au cours des différentes anémies de l'enfance. *Arch. Fr. Péd.*, 1954, 9, 917-924.
10. BERNHEIM (M.), MOURIQUAND (Cl.), GERMAIN (D.). — Etude du fer médullaire au cours du rhumatisme articulaire aigu de l'enfant. *Sem. Hôp. Paris*, 1958, 29-30, 1813-1817.
11. BERNHEIM (M.), MOURIQUAND (Cl.). — Etude des réactions de la moelle osseuse au cours du rhumatisme articulaire aigu et des infections à streptocoque hémolytique chez l'enfant. *Rev. Lyonn. Méd.*, 1956, 5, 16, 773-779.
12. BERNHEIM (M.), MOURIQUAND (Cl.), GERMAIN (D.). — Les anomalies du myélogramme au cours du rhumatisme articulaire aigu et des infections relevant, du streptocoque hémolytique. Etude histologique et biologique. *Presse Méd.*, 1957, 65, 39, 907-909.

13. BESSIS (M.), BRETON-GORIUS (J.). — Granules ferrugineux observés au microscope électronique dans les cellules de la moelle osseuse et dans les sidérocytes. *C.R. Ac. Sc.*, 1956, 243, 1235-1237.
14. BESSIS (M.). — L'îlot érythroblastique, unité fonctionnelle de la moelle osseuse. *Rev. Hém.*, 1958, 13, 1, 8-11.
15. BESSIS (M.), BRETON-GORIUS (J.). — Nouvelles observations sur l'îlot érythroblastique et la rrophéocytose de la ferritine. *Rev. Hém.*, 1959, 14, 2, 165-197.
16. BESSIS (M.), BRETON-GORIUS (J.). — Accumulation des granulations ferrugineuses dans les mitochondries des érythroblastes. *C.R. Ac. Sc.*, 1957, 244, 2846-2847.
17. BESSIS (M.). — Acquisitions récentes sur le métabolisme du fer étudié par le microscope électronique. *Sté Fr. Hématol.*, 21-11-1957.
18. BESSIS (M.), BRETON-GORIUS (J.). — Etude au microscope électronique du fer dans les cellules de la série érythrocytaire normale et pathologique. *Rev. Hém.*, 1957, 12, 43-63.
19. BESSIS (M.), BRETON-GORIUS (J.). — Données nouvelles sur le fer intra-érythroblastique. *C.R. Ac. Sc.*, 1956, 243, 1235.
20. BESSIS (M.), BRETON-GORIUS (J.). — L'îlot érythroblastique et la rrophéocytose de la ferritine dans l'inflammation. *Nlle Rev. Fr. Hématol.*, 1961, 1, 569.
21. BESSIS (M.), BRETON-GORIUS (J.). — Incorporation des granules ferrugineux par les érythroblastes observés au microscope électronique. *C.R. Ac. Sc.*, 1956, 150, 11, 1903-1905.
22. BESSIS (M.), BRETON-GORIUS (J.). — Trois aspects du fer dans des coupes d'organes examinés au microscope électronique (ferritine et dérivés dans les cellules intestinales, les érythroblastes et les cellules réticulaires). *C.R. Ac. Sc.*, 1957, 245, 1271-1272.
23. BESSIS (M.). — Le cycle du fer au microscope électronique à l'état normal et dans certaines anémies. *Rev. Prat.*, 1959, 14, 1543-1561.
24. BESSIS (M.), BRETON-GORIUS (J.). — Etude au microscope électronique du sang et des organes hématopoïétiques dans le saturnisme expérimental. *Sem. Hôp. Paris*, 1957, 33, 4, 411 (P.B.).
25. BEUTLER (E.), DRENNAN (W.), BLOCK (M.). — The bone marrow and liver in iron deficiency anaemia. *Journ. Lab. Cl. Med.*, 1954, 43, 427.
26. BODE (J.-J.), VEGTER (J.-J.-M.), WOLDRING (M.-G.), NIEWEG (H.-O.). — The pathogenesis of anaemia in patients with rheumatoid arthritis ; a clinical and experimental study. *Congrès de Rome*, 3-7 sept. 1961, 2, 279-281.
27. BOIRON (M.), PAOLETTI (C.), TUBIANA (M.). — Etude sur la pénétration du fer dans les globules rouges in vitro. *C.R. Ac. Sc.*, 1955, 241, 1165-1168.
28. BOIVIN (P.), LOVERDO (A.), NICOLLO (F.), FAUVERT (R.). — Exploration combinée de l'érythrocinétique par le fer et le chrome radioactifs. *Journ. Path. Biol.*, 1961, 9, 1561-1567.

29. BONNET (F.). — Signification et valeur clinique de l'étude du fer intra-érythroblastique médullaire (sidéroblaste) chez l'enfant. *Acta Paed. Belg.*, 1960, 14, 293-302.
30. BOTHWELL (Th.), MALLETT (B.). — Diurnal variations in the turn-over of iron through the plasma. *Clin. Sc.*, 1955, 14, 235-239.
31. BOWIE (M.-A.), RAYMOND (F.-D.), DUGAN (A.). — The anaemia of rheumatoid arthritis. *Congrès de Rome*, 3-7 sept. 1961, 2, 141-143.
32. BRENDSTRUPP. — Serum copper, serum iron and total IBC of serum in patients with chronic rheumatoid arthritis. *Acta Med. Scand.*, 1953, 146, 384-392.
33. BUSCH (J.-A.), ASCHENBRUCKER (H.), CARTWRIGHT (G.-E.), WINTROBE (M.-M.). — The anaemia of infection. The kinetics of iron metabolism in the anaemia associated with chronic infection. *Journ. Clin. Invest.*, 1956, 35, 89-97.
34. BUSH (J.-A.), CARTWRIGHT (G.-E.). — Ferrokinetics in anaemia of infection. *Journ. Clin. Invest.*, 1954, 33, 921.
35. MAC CANCE (R.-A.), WIDDOWSON (E.-M.). — The absorption and excretion of iron following oral and intravenous administration. *Journ. Physiol.*, 1938, 94, 148-154.
36. CARTWRIGHT (G.-E.), LAURITSEN (M.-A.), JONES (P.-J.), MERRIL (I.-M.), WINTROBE (M.-M.). — The anaemia of infection. *Journ. Clin. Invest.*, 29, 1505, 1950, id. 1951, 30, 161.
37. CARTWRIGHT (G.-E.), LAURITSEN (M.-A.), HUMPHREYS (S.), MERRIL (I.-M.), WINTROBE (M.-M.). — The anaemia of infection. The experimental production of hypoferremia and anaemia in the dogs. *Journ. Clin. Invest.*, 1946, 25, 81-86.
38. CARTWRIGHT (G.-E.), LAURITSEN (M.-A.), WINTROBE (M.-M.). — Anaemia associated with chronic infection. *Science*, 1946, 103, 72-73.
39. CARTWRIGHT (G.-E.), WINTROBE (M.-M.). — The anaemia of infection. Studies on the iron binding capacity of serum. *Journ. Clin. Invest.*, 1949, 28, 73-86.
40. CARTWRIGHT (G.-E.), LAURITSEN (M.-A.), MERRIL (I.-M.), WINTROBE (M.-M.). — The anaemia of infection. Hypoferremia, hypercupremia and alterations in porphyrin metabolism in patients. *Journ. Clin. Invest.*, 1946, 25, 65-80.
41. CARTWRIGHT (G.-E.), GUBLER (C.-J.), WINTROBE (M.-M.). — The anaemia of infection. Effect of turpentine and colloidal thorium dioxide on plasma iron and plasma copper of dogs. *Journ. Biol. Chem.*, 1950, 184, 579-587.
42. CLARK (P.), WALSH (R.-J.). — Synthesis of Haem by circulating blood cells. *Nature*, 1959, 184, 1730. id. in *Path. Biol.*, 1961, 9, 157-158.
43. CLOSUIT (M.), GOVAERTS (J.), LAMBRECHTS (A.). — Contribution à l'étude du métabolisme du fer à l'aide du radio-fer. *Arch. Int. Physiol.*, 1953, 61, 306-318.
44. COLLINS (D.-H.). — Observations on anaemia in chronic rheumatic fever. *Lancet*, 1935, 548-550.

45. MAC CREA (P.-C.). — Latent haemolysis in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 157, 1, 402-405.
46. MAC CREA (P.-C.). — Marrow iron examination in the diagnosis of iron deficiency in the rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1958, 17, 1, 89-96.
47. MAC CREA (P.-C.). — Tissue mast cells in the bone marrow in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1961, 20, 83-85.
48. CROIZAT (P.), NOEL (R.), REVOL (L.). — Hématologie clinique, p. 34-35, 1951, 336 p. (Camugli, édit.).
49. CROIZAT (P.), REVOL (L.), CREYSSEL (R.), MOURIQUAND (C.), MOREL (P.), GOHLEN (A.). — Le clavier cytologique et chimique des anémies hypochromes de l'adulte. *Le Sang*, 1958, 29, 5, 425-436.
50. CROIZAT (P.), BEL (A.). — Aspects cliniques, étiologiques et traitement des anémies hypochromes. *Journ. Méd. Lyon*, 1960, 41, 958, 15-28.
51. CURLETTO (R.), MAGISTRETTI. — L'emoplasmopatia della poliartrite cronica primaris. *Haematologica*, 1950, 33, 5, 529-550.
52. DACIE (J.-V.), WHITE (J.-C.). — Erythropoiesis with particular reference to its study by biopsy of human bone marrow. *Journ. Clin. Path.*, 1949, 2, 1-32.
53. DAVIDSON (W.-M.), JENNISON (R.-F.). — The relationship between iron storage and anaemia. *Journ. Clin. Pathol.*, 1952, 53, 281-285.
54. DEMOLIN-GAUTHEY (J.). — La méthode de coloration au Bleu de Prusse appliquée au myélogramme. Son intérêt dans l'étude du métabolisme du fer. *Thèse Lyon*, 1955, Bosc, édit., 75 p.
55. DIXON (A.), RAMCHARAN (S.), ROPES (M.-W.). — Rheumatoid arthritis. Dye retention studies and comparison of dye radioactivity labeled red cells methods for measurement of blood volume. *Ann. Rheum. Dis.*, 1955, 14, 51-61.
56. DOUGLAS (A.-S.), DACIE (J.-V.). — The incidence and significance of iron containing granules in human erythrocytes and their precursors. *Journ. Clin. Path.*, 1953, 6, 307.
57. DREYFUSS (J.-C.), SCHAPIRA (G.). — Le fer. Biochimie, physiologie, pathologie. *Expansion scient. Fr.*, Paris, 1958.
58. DUBACH (R.), MOORE (C.-V.), MINNICH (V.). — Studies in iron transportation and metabolism. *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1946, 31, 1201-1222.
59. DUBACH (R.), CALLENDER (S.-T.-E.), MOORE (C.-V.). — Studies in iron transport and metabolism. IV. Absorption of radio-active iron in patients with fever and with anaemias of various etiology. *Blood*, 1948, 3, 527-539.
60. \*EBAUGH (F.-G.), PETERSON (R.-E.), RODMAN (G.-P.), BUNIM (J.-J.). — Symposium on rheumatic disease. Anaemia of rheumatoid arthritis. *Med. Clin. North Amer.*, 1955, 39, 489-498.
61. EBAUGH (F.-G.), PETERSON (R.-E.), RODMAN (G.-P.), BUNIM (J.-J.). — The anaemia of rheumatoid arthritis. *Ninth Intern. Congress of Rheum. diseases*. Toronto, 23-28 juin 1957, 103.

62. EKELOUND (K.). — Studies on anaemia during the course of rheumatoid arthritis. *Acta Rheum. Scand.*, 1958, 4, 135-144.
63. ELLIS (G.-H.), BRANDT (C.-S.), THACKER (R.-J.). — Factors influencing the uptake of iron by blood and by bone marrow cells in vitro. *Science*, 1954, 119, 94-95.
64. \* FATON (E.-R.). — Chronic arthritis. A report based on the study of the blood cells count in 250 cases. *J. Am. Instr., Hor.*, 1932, XXV, 125.
65. FERSTL (A.), SCHMIDT (S.). — Das serum eisen bei der chronischen polyarthritis. *Wien. Zeitsch. Inn. Med.*, 1952, 33, 4, 125-168.
66. FINCH (C.-A.), GIBSON (J.-G.), PEACOCK (W.-C.), FLUHARTY (R.-G.). — Iron metabolism. Utilisation of intravenous radioactive iron. *Blood*, 1949, 4, 905-927.
67. FINCH (C.-A.). — The patho-physiology of iron storage. *Blood*, 1950, 983-1005.
68. FINCH (C.-A.), HEGSTED (M.), KINNET (T.-D.), THOMAS (E.-D.), RATH (C.-E.), HASKINS (D.), FINCH (S.), FLUHARTY (R.-G.). — Iron metabolism. The pathology of iron storage. *Blood*, 1950, 5, 983-1008.
69. FINCH (C.-A.), WOLFF (J.-A.), RATH (C.-E.), FLUHARTY (R.-G.). — Iron metabolism. Erythrocyte iron turnover. *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1949, 34, 1480-1490.
70. FINCH (S.), CROCKETT (C.-L.), ROSS (J.-F.), BAYLES (T.-B.). — Hematological changes with adrenocorticotrophic hormone and cortisone therapy of rheumatoid arthritis. *Blood*, 1951, 6, 1034-1050.
71. FINKELSTEIN (A.-E.), KWOCK (G.), HALL (A.-P.), BAYLES (T.-B.). — The erythrocyte in rheumatoid arthritis. A method for the detection of an abnormal globulin coating. *New England Journ. Med.*, 1961, 3, 264, 270-273.
72. FREIREICH (E.-J.), ROSS (J.-F.), BAYLES (T.-B.), EMERSON (C.-P.), FINCH (S.-C.). — The mechanism of the anaemia associated with rheumatoid arthritis. *Clin. Res. Proc.*, 1954, 2, 54.
73. FREIREICH (E.-J.), ROSS (J.-F.), BAYLES (T.-B.), EMERSON (C.-P.), FINCH (S.-C.), MAC DONALD (C.). — Radio-active iron metabolism and erythrocyte survival studies of the mechanism of the anaemia associated with rheumatoid arthritis. *Journ. Clin. Invest.*, 1957, 36, 1043-1058.
74. FREIREICH (E.-J.), MILLER (A.), EMERSON (C.-P.), ROSS (J.-F.). — The effect of inflammation on the utilisation of erythrocyte and transferrin bound radio-iron for red cell production. *Blood*, 1957, 12, 972-983.
75. FREIREICH (E.-J.), MILLER (A.), EMERSON (C.-P.), ROSS (J.-F.). — The effect of inflammation on the utilisation of erythrocyte and transferrin iron for hemoglobin synthesis. *Journ. Clin. Invest.*, 1955, 34, 934.
76. \* FULLERTON (H.-W.). — Iron deficiency anaemia of late infancy. *Arch. Dis. Child.*, 1937, 12, 91-110.

77. GARDNER (D.-L.), ROY (L.-M.-H.). — Tissue iron and the reticulo-endothelial system in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1961, 20, 3, 259-264.
78. GAUCHER. — Les troubles du métabolisme protidique dans la P.C.E. *Rev. Rhum.*, 1951, 18, 417-422.
79. GERMAIN (D.). — Le myélogramme de l'enfant au cours du rhumatisme articulaire aigu et de certains états infectieux voisins. Valeur séméiologique de la plasmocytose médullaire. *Thèse* Lyon, 1957, Beaux-Arts édit., 232 pages.
80. GIBSON (J.-G.), WEISS (S.), EVANS (R.-D.), PEACOCK (W.-C.), IRVINE (J.-W.), GOOD (W.-M.), KIP (A.-F.). — The measurement of the circulating red cell volume by means of two radio-active isotopes of iron. *Journ. Clin. Invest.*, 1946, 25, 616-626.
81. GODON (C.), REGINSTER (A.). — Le fer plasmatique dans l'hyperthermie expérimentale. *Acta Biol. Belg.*, 1942, 2, 202-204.
82. GOLHEN (A.). — Contribution à l'étude de la capacité totale de fixation du fer du sérum (à propos de 1.500 dosages). *Thèse* Lyon, Imp. Générale Lyonn., 1958, 159 pages.
83. GRABER-DUVERNAY (J.), LARREA, BOUJOT, DESFAITS, CARRON. — Ascorbémie et spondylarthrites ankylosantes. *Rhumatol.*, 1961, 13, 5, 231-237.
84. GRANDAL (H.). — Serum iron level in rheumatoid arthritis treated with gold. *Acta Rheum. Scand.*, 1960, 6, 303-308.
85. GREENBERG (G.-R.), ASHENBRUCKER (H.), LAURITSEN (M.), WINTROBE (M.-M.). — The anaemia of infection : the lack of relationship between the diversion of iron from the plasma and the origin of the anaemia. *Journ. Clin. Invest.*, 1947, 26, 114-121.
86. GRINSTEIN (M.), SILVA (J.-A.), WINTROBE (M.-M.). — The anaemia of infection : significance of free erythrocyte porphyrin together with some observations on meaning of easily « spitt off » iron. *Journ. Clin. Invest.*, 1948, 27, 245-249.
87. GUBLER (C.-J.), CARTWRIGHT (G.-E.), WINTROBE (M.-M.). — Anaemia of infection : effect of infection on the absorption and storage. *Journ. Biol. Chem.*, 1950, 184, 563-574.
88. GUBLER (C.-J.). — Anaemia of infection : effect of turpentine and cobalt on absorption of iron by rat. *Journ. Biol. Chem.*, 1950, 184, 575-578.
89. \* GUPTA (S.), KUMAR (S.), MANGALIK (V.-S.). — Studies in anaemia of infection : I. Plasma iron, iron binding capacity of the plasma and free erythrocyte protoporphyrin in normal Indian subjects. *Ind. Journ. Med. Res.*, 1959, 47, 150-158.
90. \* GUPTA (S.), KUMAR (S.), MANGALIK (V.-S.). — Studies in anaemia of infection. III. Mechanism of hypoferremia. Influence of body temperature on plasma iron. *Ind. Journ. Med. Res.*, 1959, 47, 266-272.
91. \* GUPTA (S.), KUMAR (S.). — Studies in anaemia of infection : VI. Relation of plasma iron with stress and adrenocortical function. *Ind. Journ. Med. Res.*, 1960, 48, 140-145.

92. HAGEDORN (A.-B.), ROBERTS (F.-E.), OWEN (C.-A.), SLOCUMB (C.-H.). — The anaemia of rheumatoid arthritis. *Congrès de Rome*, 3-7 sept. 1961. Vol. II, 172.
93. HAMILTON (L.-D.), GUBLER (C.-J.), CARTWRIGHT (G.-E.), WINTROBE (M.-M.). — Diurnal variation in the plasma iron level in men. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1950, 75, 65-68.
94. HAHN (P.-F.), BALE (W.-F.), ROSS (J.-F.), HETTIG (R.-A.), WHIPPLE (G.-H.). — Radio-iron in plasma does exchange with hemoglobin iron in red cells. *Science*, 1940, 92, 131-132.
95. HAHN (P.-F.), BALE (W.-F.), WHIPPLE (G.-H.). — Effects of inflammation (turpentine abscess) on iron absorption and metabolism. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1946, 61, 405-406.
96. HAMILTON (L.-D.), GUBLER (C.-J.), ASHENBRUCKER (H.), CARTWRIGHT (G.-E.), WINTROBE (M.-M.). — Studies on relationship of adrenal cortex to experimental production of hypoferrremia in rats. *Endocrinology*, 1951, 48, 44-55.
97. HAMMERSTEN (G.), JONSSON (E.), LINDGREEN (G.), NERI (A.), NETTELBLADT (E.), MUNKPLUM (G.), SANDELL (B.-M.). — Erythropoiesis in rheumatoid arthritis, the effect of spleen extract and amino-acid solution. *Acta Rheum. Scand.*, 1960, 6, 81-91.
98. HAVERMARK (N.-G.), NORDENSON. — Haematological changes in a case of rheumatoid arthritis treated with A.C.T.H. *Acta Haematol.*, 1950, 4, 193-200.
99. HAVERMARK (N.-G.), NORDENSON. — Further studies on blood and bone marrow after administration of A.C.T.H. and cortisone. *Acta Haematol.*, 1953, 4, 9, 227-237.
100. HEIKINHEIMO (R.). — Copper and the secondary anaemia associated with rheumatoid arthritis. *Acta Rheum. Scand.*, 1956, 2, 251-254.
101. HEILMEYER (L.). — Über einige seltene störungen der porphyrinsynthese bei sidero-achrestischen Anämien und bei Infekt anämien. *Deutsch. Med. Woch.*, 1960, 85, 1915-1919.
102. HEILMEYER (L.). — Le métabolisme du fer au cours du processus inflammatoire et le rôle protecteur de la réserve de fer. *Journ. Med. Liban.*, 1959, 12, 349-355.
103. HEILMEYER (L.), WOEHLE (F.), RUSH (W.). — Über das vorkommen von Hämosiderin in Entzündungsgebiet. *Muench. Med. Woch.*, 1959, 101, 2001-2005.
104. HEILMEYER (L.), KEIDERLING (W.). — Der Turnover der Hämoglobin und des nichthämo-globineisens beim gesunden, beim Infekt und bei malignen tumoren. *Deutsch. Med. Woch.*, 1959, 84, 724-725.
105. HEILMEYER (L.), KEIDERLING (F.), WOEHLE (F.). — Der Eisenstoffwechsel beim infekt und die Entgiftungsfunktion des speichereisens. *Deutsch. Med. Woch.*, 1958, 45, 1965-1974.
- 106 \* HEILMEYER (L.), PLOTNER. — Das serumeisen und die eisenmangelkrankheit. *Iena*, 1937.

- 107 \* HEILMEYER (L.), KEIDERLING (W.), STUWE (G.). — Kupfer und eisen als körpereigene Wirkstoffe. *Iena*, 1941.
108. HEMMELER (G.). — L'anémie infectieuse. *Helvet. Med. Acta.*, 1946, 13, 20-97.
109. HEMMELER (G.). — Nouvelles recherches sur le métabolisme du fer ; les oscillations du fer sérique dans la journée. *Helvet. Med. Acta*, 1944, 11, 201-207.
110. HEMMELER (G.). — Le métabolisme du fer. Masson édit., Paris, 1951, 1 vol. 257 pages.
111. HIRVONEN (M.). — Untersuchungen über den serumeisen-gehalt bei einigen bewöhnlichen infections krankheiten. *Acta Med. Scand.*, 1941, 106, 495-515.
112. HOLLARD (D.), MARTEL (P.), CREYSSEL (R.). — Quelques remarques sur la valeur des épreuves d'hypersidérémie provoquée au cours des sidéropénies. Charge per os par un sel de fer bivalent. *Rev. Fr. Et. Biol.*, 1962, 2, 192-195.
113. HUTCHINSON (H.-E.). — Significance of stainable iron in sternal marrow section ; its application in control of iron therapy. *Blood*, 1953, 8, 236-248.
114. INDOVINA (I.). — Distribution of intravenously injected colloïdal radio-active iron in iron proteins of normal rabbits and of rabbits with turpentine abscess and diphteria toxicosis. *Amer. Journ. Physiol.*, 1951, 165, 348-351.
115. JANDL (J.-H.), INMAN (J.-K.), SIMMONDS (R.-L.), ALLEN (D.-W.). — Transfer of iron from serum iron binding protein to human reticulocytes. *Journ. Clin. Invest.*, 1959, 38, 160-185.
116. JASINSKI (B.). — Eisen resorption und infektion. Erkennung des eisen-mangels bei infektions krankheiten durch belastrungs-versuch. Pathogenese der Infektanämie. *Acta Haematol.*, 1950, 3, 17-26.
117. JEFFREY (M.-R.). — Intravenous iron in rheumatoid arthritis. Possible prognostic factors. *Brit. Med. Journ.*, 1953, 2, 912-913.
118. JEFFREY (M.-R.). — Anaemia of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1952, 2, 162-166.
119. JEFFREY (M.-R.), FREUNDLICH (H.-F.), JACKSON (E.-B.), WATSON (D.). — The absorption and utilisation of radio-iron in rheumatoid diseases. *Clin. Sci.*, 1955, 14, 3, 395-406.
120. JEFFREY (M.-R.). — Some observations on anaemia in rheumatoid arthritis. *Blood*, 1953, 8, 502-518.
121. KAMPSCHMIDT (R.-F.), GOODWIN (W.-L.), MAYNE (M.-A.). — Iron metabolism and organ weights of rats with turpentine abscess inflammation. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1960, 24, 673-678.
122. KAPLAN (E.), ZUELZER (W.), MOURIQUAND (Cl.). — Sideroblasts a study of stainable non hemoglobin iron in marrow normoblasts. *Blood*, 1954, 9, 203-213.
123. KEIDERLING (W.). — Über die ferrokinetik beim Infekt. *Schweiz. Med. Woch.*, 1958, 88, 965-969.
124. KÖLLE (G.). — Anaemia in rheumatoid arthritis in childhood. *Congrès de Rome*, 3-7 sept. 1961, vol. II, 247-249.

125. KÖLLE (G.), STOEGER (E.). — Die anämie bei rheumatoider arthritis (primär chronischen polyarthritis im kindesalter). *Rheumaforsch.*, 1960, 19, 331-345.
126. KUHN (W.-J.), GUBLER (C.-J.), WINTROBE (M.-M.). — The anaemia of infection : reponse to massive doses of intravenous administered saccharated oxide of iron. *Journ. Clin. Invest.*, 1950, 29, 1505-1513.
127. KUMAR (S.), GUPTA (S.), MANGALIK (V.-S.). — Studies in anaemia of infection : plasma iron and iron binding capacity in human and experimental infections. *Ind. Journ. Path. Bact.*, 1958, 1, 201-202.
- 128 \* KUMAR (S.), GUPTA (S.), MANGALIK (V.-S.). — Studies in anaemia of infection : Role of reticulo-endothelial system in the regulation of plasma iron. *Ind. Journ. Med. Res.*, 1959, 47, 388-392.
- 129 \* KUMAR (S.), GUPTA (S.), MANGALIK (V.-S.). — Studies in anaemia of infection : Mechanism of hypoferrremia : effect of infection on the absorption excretion and tissue distribution of iron. *Ind. Journ. Med. Res.*, 1959, 47, 273-279.
130. LAYANI (F.), ASCHKENASY (A.), PAUWELLS (R.), PUYO (G.). — Modifications hématologiques observées chez des malades atteints de P.C.E. traités par l'A.C.T.H. et la Cortisone. *Sem. Hôp. Paris*, 1952, 28, 1119-1125.
131. LENTINI (D.), ROSSI (G.). — Sull' impronta ematologica dell' artite reumatoide. *Reumatismo*, 1954, 3, 167-175.
132. LEWIS (S.-M.), PORTER (I.-H.). — Erythrocyte survival in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1960, 19, 54-58.
133. LOFGREN (O.). — Iron treatment of anaemia in rheumatoid arthritis. *Acta Rheum. Scand.*, 1959, 5, 66-69.
134. MAJUMBER (D.-W.), WINTROBE (M.-M.). — Anaemia of infection : Influence of adrenalectomy and of adrenal cortical hormone on hypoferrremia and other blood changes associated with injection of turpentine. *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1948, 33, 532-541.
135. MARINONE (G.), MEDURI (D.). — Surrene e ricambio marziale. *Ricerche sperimentali Haematol.*, 1957, 42, 4, 277-332.
136. MARMONT (A.). — Il sangue e il midollo osseo nella poliartrite cronica primaria. *Arch. E Maragliano di Pat. e Clin.*, 1948, 3, 5, 1289-1360.
137. MASSHOF (W.), GRUNER (P.). — Das Eisen in punktierten knochenmark. *Acta Haematol.*, 1951, 5, 19-29.
138. MENKIN (J.). — Studies of inflammation. Fixation of metal in inflamed areas. *Journ. Exp. Med.*, 1930, 51, 879-887.
139. MENKIN (V.), MENKIN (M.-F.). — Accumulation of iron in tuberculosis areas. *Journ. Exp. Med.*, 1931, 53, 919-927.
140. MERLO (P.), TORTORI-DONATI (B.). — Il quadro ematologica periferico e midollare nelle artropatie croniche. *Rass. di Fisiopat. Clin. e Terape.*, 1945, suppl. 2, 17, 37-80.
141. MIESCHER. — Le mécanisme de l'érythroclase à l'état normal. *Rev. Hem.*, 1956, 11, 248-259.

142. MOLLISON (P.-L.), PATERSON (J.-C.-S.). — Survival after transfusion of Rh positive erythrocyte previously incubated with Rh antibody. *Journ. Clin. Path.*, 1949, 2, 109-113.
143. MOORE (C.-V.), ARROWSMITH (W.-R.), WELCH (J.), MINNICH (V.). — Studies on iron transport and metabolism. Observation on the absorption of iron from the gastro-intestinal tract. *Journ. Clin. Invest.*, 1939, 18, 553-80.
144. MOURIQUAND (Cl.). — Etude cytologique des troubles de l'utilisation du fer pour la formation de l'hémoglobine. *Le Sang*, 1958, 461-465.
145. MOURIQUAND (Cl.), MULLER (M.). — Comportement du fer dans la muqueuse duodénale du cobaye au cours de l'anémie par hémorragie. *C.R.S. Biol.*, 1958, 152, 781.
146. MOURIQUAND (Cl.), EDEL (V.). — Recherches sur le fer médullaire extra-érythroblastique au cours du scorbut expérimental. *C.R.S. Biol.*, 1956, 150, 1214-1215.
147. MOURIQUAND (Cl.), EDEL (V.). — Recherches histologiques sur l'absorption duodénale du fer chez le cobaye normal et chez le cobaye scorbutique. *C.R.S. Biol.*, 1958, 246, 1958.
148. MOURIQUAND (Cl.), LEJEUNE (E.), GERMAIN (D.) et MAITREPIERRE (J.). — Le fer médullaire dans les maladies rhumatismales. *Nelle Rev. Fr. Hématol.*, 1962, 2, 1, 55-69.
149. MOURIQUAND (Cl.). — Intérêt de la coloration au Bleu de Prusse appliquée au myélogramme. *Le Sang*, 1955, 26, 766.
150. MOURIQUAND (Cl.). — Villosité intestinale et métabolisme du fer. *Rev. Hem.*, 1960, 15, 472-488.
151. MOURIQUAND (Cl.). — L'exploration des réserves de fer par les techniques histologiques. *Path. Biol.*, 1961, 9, 1557-1560.
152. MOURIQUAND (Cl.). — Etude cytologique des troubles de l'utilisation du fer pour la formation de l'hémoglobine. *Le Sang*, 1958, 29, 461-465.
153. MOURIQUAND (Cl.), EDEL (V.). — Recherches sur les granulations de fer intra-cytoplasmiques dans l'érythroblaste de la moelle osseuse du cobaye normal. *C.R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 1843-1845.
154. MOURIQUAND (Cl.). — Le sidéroblaste. Etude morphologique et essai d'interprétation. *Rev. Hem.*, 1958, 13, 63-99.
155. MOURIQUAND (Cl.). — Vitamine C et métabolisme du fer. *Sem. Hôp. Paris*, 1958, 1115, 275-279.
156. NAJEAN (Y.), BOIRON (M.). — Utilisation du fer radio-actif pour le calcul de l'érythropoïèse: Désaccord des résultats fournis par cette technique avec les données classiques du métabolisme du fer. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1959, 4, 72.
157. NAJEAN (Y.). — L'entrée du fer dans la cellule rouge. *Path. Biol.*, 1961, 9, 1573-1577.
158. NILSSON (F.). — Anaemia problems in rheumatoid arthritis. *Acta Med. Scand.*, 1948, supp. 210, 1, 193.
159. NOYES (N.-D.), BOTHWELL (Th.), FINCH (C.-A.). — The role of the reticulo-endothelial cell in iron metabolism. *Brit. Journ. Haematol.*, 1960, 6, 43-55.

160. OKA (M.), PAROLA (P.), SURANEN (J.). — The mater content of plasma and red blood cells in rheumatoid arthritis. *Acta Rheum. Scand.*, 1961, 7, 145-150.
161. PAGLIARDI-VITELLI. — Le polymorphisme des altérations hématopoïétiques et des modifications hémocytologiques et médullaires de la polyarthrite. *Rev. Rhum.*, 1951, 12, 643-659.
162. PANAYATOPOULOS (E.), VALTIS (D.), CONCOURIS (L.). — Contribution à l'étude du métabolisme du fer pendant la fièvre typhoïde. *Le Sang*, 1959, 30, 929-936.
163. PAOLETTI (C.). — Rôle des bêta-globulines dans le transport du fer utilisé par les cellules érythroformatrices. *C.R. Ac. Sc.*, 1957, 245, 377-380.
164. PAOLETTI (C.), BOIRON (M.), TUBIANA (M.), TRUHAUT (R.), BERNARD (J.). — Fer plasmatique et synthèse de l'hémoglobine. *Le Sang*, 1958, 492-507.
165. PATET-BRET (J.). — La moelle osseuse dans la P.C.E. primitive de l'adulte et du vieillard. *Thèse Lyon*, 1953, Imp. Beaux-Arts, 56 p.
166. PFLEGER (K.), SEIFEN (E.). — Der Einfluss von Terpentinsabcessen auf die enterale Eisen Resorption und Verteilung. *Naumyn Schmied. Arch. Exp. Path.*, 1960, 238, 130-132.
167. POLICARD (A.), BESSIS (M.). — Sur un mode d'incorporation des macromolécules par la cellule visible au microscope électronique. Rhophéocytose. *C.R. As. Sc.*, 1958, 246, 3194.
168. PRATT (P.-I.), JOHNSON (M.-E.). — Marrow iron stores in anaemia. *Arch. Int. Med.*, 1954, 93, 725-730.
169. RATH (C.-E.), FINCH (C.-A.). — Sternal marrow hemosiderin, method for determination of available iron stores in man. *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1948, 33, 81-86.
170. RATH (C.-E.), FINCH (C.-A.). — Chemical, clinical and immunological studies on products of human plasma fractionation. Serum iron transport. Measurement of iron binding capacity of serum in man. *Journ. Clin. Invest.*, 1949, 28, 79-85.
171. RAVAUULT (P.-P.), VIGNON (G.), LEJEUNE (E.), MAITREPIERRE (J.). — Anémie et troubles du métabolisme du fer au cours de la polyarthrite chronique rhumatismale. *Bull. Ac. Nat. Med.*, 1960, 144, 9-10, 182-188.
172. RAVAUULT (P.-P.), VIGNON (G.), LEJEUNE (E.), MAITREPIERRE (J.), MOURIQUAND (Cl.), RUITTON (P.). — Les troubles du métabolisme du fer et l'anémie de la polyarthrite chronique rhumatismale. *Congrès de Rome*, 3-7 sept. 1961, vol. II, 155-157.
173. RAVAUULT (P.-P.), VIGNON (G.), LEJEUNE (E.), CREYSSEL (R.), MOURIQUAND (Cl.), MOREL (E.), MAITREPIERRE (J.). — L'anémie et les troubles du métabolisme du fer de la polyarthrite chronique rhumatismale. *J. Méd. Lyon*, 1961, 42, 1733-1749.
174. REGINSTER (A.). — Le fer plasmatique dans la tuberculose pulmonaire. Rapport l'entre l'hyperthermie et l'hyposidérémie. *Acta Biol. Belg.*, 1942, 2, 118-120.

175. REINHOLD (J.). — The survival of transfused red cells in acute rheumatic fever with reference to a latent haemolytic mechanism. *Arch. Dis. Child.*, 1954, 29, 201.
176. RENAER (L.), LEDERER (J.). — Fixation du fer administré par voie intra-veineuse au cours des états infectieux. *C.R. Soc. Biol.*, 1946, 140, 1230.
177. REVOL (L.), BEL (A.), FAVRE-GILLY (J.), CROIZAT (P.). — Considérations sur 410 cas d'anémies hypochromes de l'adulte. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1958, 30, 31, 864-870.
178. REVOL (L.), MOREL (P.). — Les anomalies cyto-évolutives des érythroblastes dans le myélogramme des anémies ferriprives. *Lyon Méd.*, 1951, 185, 292-295.
179. RICHMOND (J.), GARDNER (D.-L.), ROY (L.-M.-H.), DUTHIE (J.-J.-R.). — Nature of anaemia in rheumatoid arthritis. Changes in bone marrow and their relation to other features of diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 1956, 15, 3, 217-226.
180. RICHMOND (J.), ALEXANDER (W.-R.-M.), POTTER (J.-L.), DUTHIE (J.-J.-R.). — The nature of anaemia in rheumatoid arthritis. V. Red cell survival measured by radio-active chromium. *Ann. Rheum. Dis.*, 1961, 20, 133-137.
181. RICHMOND (J.), ROY (L.-M.-H.), GARDNER (D.-L.), ALEXANDER (W.-R.-M.), DUTHIE (J.-J.-R.). — Nature of anaemia in rheumatoid arthritis. IV. Effects of the intravenous administration of saccharated oxide of iron. *Ann. Rheum. Dis.*, 1958, 17, 406-413.
182. RINEHART (J.-F.), GREENBERG (L.-D.), BAKER (F.), CHOY (F.). — Vitamine C on rheumatic fever and rheumatoid arthritis. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1936, 35, 347-350.
183. RINGELMANN (B.). — Über die infektion anamie. *Zeit. Aerts. Fortbild.*, 1960, 337-345.
184. ROBINSON (G.-L.). — A study of liver function and plasma volume in chronic rheumatism by means of phenoltetrabromphtalein sodium sulfonate. *Ann. Rheum. Dis.*, 1943, 3, 207.
185. ROBSCHKEIT-ROBBINS (F.), WHIPPLE (G.). — Infection and intoxication : their influence upon hemoglobin production in experimental anaemia. *Journ. Exp. Med.*, 1936, 63, 767-787.
186. ROSS (D.-N.). — Oral and intravenous iron therapy in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1950, 9, 358.
187. ROY (L.-M.-H.), ALEXANDER (W.-R.-M.), DUTHIE (J.-J.-R.). — Nature of anaemia in rheumatoid arthritis. Metabolism of iron. *Ann. Rheum. Dis.*, 1955, 14, 63-71.
188. SAIFI (M.-F.), VAUGHAN (J.-M.). — The anaemia associated with infection. *Journ. Path. Bact.*, 1944, 56, 189-197.
189. SCHAPIRA (G.), DREYFUS (J.-C.). — Le cycle du fer. *Le Sang.*, 1958, 443-444.
190. SCHAPIRA (G.), DREYFUS (J.-C.). — Métabolisme normal du fer. *Rev. Prat.*, 1958, 26, 2979-2985.

191. SINCLAIR (R.-J.-G.), DUTHIE (J.J.R.). — Intravenous iron in the treatment of hypochromic anaemia associated with rheumatoid arthritis. *Brit. Med. Journ.*, 1950, 2, 1257-1258.
192. SITAJ (S.), KRESANEK (E.). — Bone marrow in rheumatoid arthritis. *Blood*, 1950, 1179.
- 193 \* SMITH (M.-D.). — Oral iron absorption and intravenous iron disappearance test in investigation of anaemia. *Glasg. Med. Journ.* 1952, 33, 425-440.
- 194 \* SMITH (M.-D.). — Value of stainable marrow iron in control of parenteral iron therapy. *Glasg. Med. Journ.*, 1953, 34, 41-47.
195. STEVENS (A.-R.). — The mechanism and treatment of iron deficiency anaemia. *Arch. Int. Med.*, 1956, 98, 550.
196. STOEBE (E.), KOELLE (G.). — L'anémie au cours de l'arthrite rhumatismale dans l'enfance. *Zeit. Rheum.* 1960, 19, 103-116.
197. SYDNES (O.-A.). — The anaemia of rheumatoid arthritis and its treatment with blood transfusions. *Acta Rheum. Scand.*, 1961, 7, 95-102.
198. THIERS (H.), VIGNON (G.), MOREL (P.), PATET-BRET (J.). — La moelle osseuse dans la P.C.E. *Rev. Rhum.*, 1955, 22, 11, 709-721.
199. TOTTERMAN (L.-E.). — Vitamine C and iron metabolism. A study on the relation between vitamine C and iron under physiological conditions and in infectious diseases, with special reference to the pathogenesis of infection anaemia. *Acta Med. Scand.*, 1949, 134, 230, 86-148.
200. VANNOTTI (A.). — Sur les causes des anémies infectieuses. *Rev. Med. Suisse Romande*, 1949, 69, 715.
201. VAUGHAN (J.-M.), SAIFI (M.-F.). — Haemoglobin metabolism in chronic infections. *Journ. Path. Bact.*, 1939, 49, 69-82.
202. VRIES (DE A.), IZAK (G.). — Variations du taux de l'hémossidérine dans la moelle osseuse dans différentes conditions hémato-logiques. *Rev. Hem.*, 1955, 10, 4, 657-663.
203. WALSH (R.-J.), THOMAS (E.-D.), CHOW (S.-K.), FLUHART (R.-G.), FINCH (C.-A.). — Heme synthesis in vitro by immature erythrocytes. *Science*, 1949, 110, 396-398.
204. WEINSTEIN (I.-M.). — A correlative study of the erythrokinetics and disturbances in iron metabolism associated with the anaemia of rheumatoid arthritis. *Blood*, 1959, 14, 950-966.
205. WIDDOWSON (E.-M.), MAC CANCE (R.-A.). — Absorption and excretion of iron before, during and after period of very high intake. *Biochem. Journ.*, 1937, 31, 2029-2034.
206. WINTROBE (M.-M.), GRINSTEIN (M.), DUBACH (J.-J.), HUMPHREYS (S.-R.), ASHENBRUCKER (H.), WORTH (W.). — Anaemia of infection. The influence of cobalt on anaemia associated with inflammation. *Blood*, 1947, 2, 323-331.
207. WINTROBE (M.-M.), GREENBERG, HUMPHREYS (S.-R.). — The anaemia of infection. The uptake of radio-active iron in iron deficiency and in pyridoxine deficient pigs before and after acute inflammation. *Journ. Clin. Invest.*, 1947, 26, 103-113.

208. WOODRUF (C.-W.). — Absorption and metabolism of iron. *Bordens Rev. Nutr. Res.*, 1959, 20, 61-73.
209. YU (C.-F.). — The incidence and clinical significance of stainable iron in bone marrow. *Chin. Med. Journ.*, 1958, 77, 347-355.
210. YUILE (C.-L.), BLY (C.-G.), STEWART (W.-B.), IZZO (A.-J.), WILLS (J.-C.), WHIPPLE (G.-H.). — Plasma and red cell radio-iron following intravenous injection Turpentine abscesses in normal and anaemic dogs. *Journ. Exp. Med.*, 1949, 90, 273-282.

## TABLE DES MATIERES

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION .....                                                           | 17 |
| CHAPITRE PREMIER. — Historique .....                                         | 19 |
| CHAPITRE II. — Matériel et moyens d'étude .....                              | 21 |
| CHAPITRE III. — Etude clinique et hématologique de l'anémie .....            | 25 |
| A. — Fréquence .....                                                         | 25 |
| B. — Caractères cliniques .....                                              | 26 |
| C. — Caractères hématologiques .....                                         | 26 |
| 1. — Nombre des globules rouges .....                                        | 27 |
| 2. — Hémoglobine .....                                                       | 27 |
| a) Taux d'hémoglobine .....                                                  | 28 |
| b) Valeur globulaire .....                                                   | 29 |
| c) CCHM .....                                                                | 29 |
| 3. — Erythrocytométrie .....                                                 | 30 |
| 4. — Myélogramme .....                                                       | 31 |
| D. — Relations entre l'anémie et la P.C.R. ....                              | 34 |
| 1. — Relations avec l'évolutivité de la maladie .....                        | 34 |
| 2. — Relations avec l'ancienneté de la maladie .....                         | 35 |
| CHAPITRE IV. — Etude des troubles du métabolisme du fer .....                | 39 |
| A. — Le fer plasmatique .....                                                | 39 |
| 1. — La sidérémie .....                                                      | 39 |
| 2. — La capacité de fixation de la sidérophiline ....                        | 40 |
| B. — Le fer médullaire .....                                                 | 41 |
| 1. — Rappel du fer médullaire normal .....                                   | 41 |
| 2. — Aspect du fer médullaire dans la P.C.R. ....                            | 42 |
| C. — Relations entre les troubles du métabolisme du fer<br>et la P.C.R. .... | 44 |
| 1. — Relation avec l'évolutivité de la maladie .....                         | 44 |
| 2. — Relation avec l'ancienneté de la maladie .....                          | 46 |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE V. — Essai d'interprétation pathogénique .....       | 47 |
| A. — Interprétation des troubles du métabolisme martial ..... | 47 |
| 1. — Rappel du métabolisme normal du fer .....                | 47 |
| a) Origine et absorption .....                                | 47 |
| b) Etape sanguine .....                                       | 51 |
| c) Utilisation médullaire .....                               | 52 |
| 2. — Etat de l'absorption du fer dans la P.C.R. ....          | 54 |
| a) Moyens d'étude .....                                       | 54 |
| b) Résultats .....                                            | 56 |
| 3. — Comportement du fer plasmatique dans la P.C.R. 61        |    |
| a) La fuite du fer plasmatique .....                          | 62 |
| — Moyens d'étude .....                                        | 62 |
| — Résultats .....                                             | 62 |
| b) La réduction de l'apport de fer au plasma 64               |    |
| c) Les facteurs responsables .....                            | 65 |
| — Les troubles de la fonction sidéropexique                   |    |
| de la sidérophiline .....                                     | 66 |
| — L'augmentation de la sidéropexie tissulaire 66              |    |
| 4. — Comportement du fer médullaire dans la P.C.R. 70         |    |
| a) Le fer lié à la sidérophiline .....                        | 70 |
| b) Le fer de réserve .....                                    | 72 |
| B. — Interprétation pathogénique de l'anémie .....            | 72 |
| 1. — Rôle de l'hémodilution .....                             | 73 |
| 2. — Rôle de l'hémolyse .....                                 | 73 |
| 3. — Rôle d'une hypoplasie médullaire .....                   | 75 |
| 4. — Rôle d'une carance protidique .....                      | 75 |
| 5. — Rôle des troubles du métabolisme du fer .....            | 76 |
| CHAPITRE VI. — Traitement .....                               | 79 |
| 1. — Le fer .....                                             | 79 |
| 2. — La vitamine C .....                                      | 80 |
| 3. — Les transfusions .....                                   | 80 |
| 4. — Le traitement anti-inflammatoire .....                   | 80 |
| OBSERVATIONS PERSONNELLES .....                               | 81 |
| CONCLUSIONS .....                                             | 87 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                           | 91 |







